

Chirurgische Klinik, Abteilung für Allgemein- und
Viszeralchirurgie

Universitätsklinikum Rostock

Abteilungsleiter:

Prof. Dr.med. Ernst Klar

Kurz- und Langzeitergebnisse nach onkologischer
Pankreasresektion unter besonderer Berücksichtigung des R-
Status mittels eines modifizierten standardisierten
Routineprotokolls

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von Sarah Schuschan

geboren in Minden

Gutachter:

1. Gutachter

Prof. Dr. med. Bettina M. Rau

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Rostock

2. Gutachter

Prof. Dr. med. Georg Lamprecht

Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Rostock

3. Gutachter

Prof. Dr. med. C.-D. Heidecke

Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Greifswald

Datum der Verteidigung: 26.05.2015

Datum der Einreichung: 11.07.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Zusammenfassung	3
1 Einleitung	5
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	5
1.2 Diagnostik und Staging	6
1.3 Chirurgische Therapie	8
1.4 Adjuvante und neoadjuvante Therapie	9
1.5 Prognose	10
1.6 Pathologie und R1-Resektion	11
2 Material und Methoden	16
2.1 Patientengut	16
2.2 Behandlungsmethoden	17
2.3 Pathologisches Aufarbeitungsprotokoll	19
2.4 Statistische Auswertung	21
2.5 Definitionen	21
2.5.1 Pankreasfistel	21
2.5.2 Magenentleerungsstörung (gastric emptying delay, GED)	22
2.5.3 Komplikationen	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese	25
3.2 Perioperatives Risiko	27
3.3 Präoperative Diagnostik	29
3.4 Operative Therapie	32
3.5 Histologie	35
3.6 Begleitende Therapie	39
3.7 Komplikationen	41
3.8 Langzeit Follow-Up	43
3.8.1 Nachbefragungshäufigkeit und –zeitraum	43
3.8.2 Adjuvante Therapie und erneute Krankenhausbehandlung	43
3.8.3 Berentung und Leistungsfähigkeit	44
3.8.4 Überlebensraten und Rezidive	46
4 Diskussion	50

4.1	Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese	50
4.2	Perioperatives Risiko	51
4.3	Diagnostik	51
4.4	Chirurgische Therapie	52
4.5	Histologie	53
4.6	Begleitende Therapie	58
4.7	Komplikationen und Krankenhausmortalität	59
4.8	Langzeit Follow-Up	60
5	Thesenkatalog	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8	Selbstständigkeitserklärung	77

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AMS	Arteria mesenterica superior
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
C2	Alkohol (C ₂ H ₅ OH)
Ca	Karzinom
CHE	Cholezystektomie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
D/HF	Dialyse/Hämodiafiltration
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPT	endoskopische Papillotomie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endosonographie
FFP	Fresh Frozen Plasma
FNA	Feinnadelaspiration
FU	Follow- up
GE	Gastroenterostomie
GED	gastric emptying delay
ITS	Intensivtherapiestation
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
LK	Lymphknoten
MDP	Magen- Darm- Passage
MODS	Multiorganversagen
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomografie

MS	Magensonde
n	Patientenzahl
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
p	statistische Signifikanzschranke
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Pankreatikoduodenektomie
PDK	Periduralkatheter
POD	postoperativer Tag
PPPD	pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy
s.c.	subcutan
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SLD	Stationäre Liegedauer
SMA	superior mesenteric artery
SMV	superior mesenteric vein
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNM	onkologisches Stagingsystem (<u>T</u> umor, <u>N</u> ode, <u>M</u> etastasis)
TVT	tiefe Venenthrombose
VMS	Vena mesenterica superior
VP	Vena portae
vs.	versus

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Kurz- und Langzeitergebnisse nach onkologischer Resektion von pankreatikobiliären Malignomen in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Rostock untersucht. Hierbei wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Rolle des R-Status unter Verwendung eines neu implementierten, standardisierten pathologischen Protokolls gelegt.

Zwischen 09/2003 und 09/2010 wurden insgesamt 265 Pankreasresektionen durchgeführt, wovon 128 Patienten aufgrund eines malignen Tumors operiert wurden und das Studienkollektiv darstellten. In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich bei 97 Patienten ein duktales Adenokarzinom des Pankreas, bei 21 Patienten ein distales Gallengangskarzinom und bei 10 Patienten ein Papillenkarzinom. Die pathologische Aufarbeitung erfolgte anhand eines im Jahr 2000 im Institut für Pathologie implementierten standardisierten Routineprotokolls. Die Definition operationsspezifischer Komplikationen erfolgte nach internationalen Standards.

Bei 112 Patienten wurde eine Whipple-OP, entweder klassisch oder pyloruserhaltend, durchgeführt, bei 8 Patienten erfolgte eine Linksresektion und bei 7 eine komplette Pankreatektomie. Die postoperative Rate an Pankreasfisteln der Schwere B und C lag bei 10%, es mussten 13% der Patienten relaparotomiert werden. Die stationäre Verweildauer betrug im Median 18 Tage, die Patienten verbrachten hiervon im Median 4 Tage auf der Intensivstation. Die 30-Tages Krankenhaus-Letaliät betrug 3%, die Gesamtlealität 5%. Bei 57 Patienten lag eine R1-Resektion und bei 68 eine R0-Resektion vor. Drei Patienten mit Resektionsstatus wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, so dass insgesamt 125 Patienten verblieben.

Für 120 Patienten konnte ein Follow-Up durchgeführt werden, so dass abzüglich der drei R2-Resektionen 117 Patienten in die Langzeitanalyse eingingen. Im Median erfolgte dies 17,3 Monate nach onkologischer Resektion. Zum Zeitpunkt des Follow-Up waren 60% der 117 Patienten in der R0-Gruppe und 83% in der R1-Gruppe an tumorassoziierten Ursachen verstorben ($p < 0,02$). Bei alleiniger Betrachtung der Pankreaskarzinompatienten ($n=88$) waren es 66 bzw. 80% ($p=n.s.$). Das mediane tumorassoziierte Überleben für R0- und R1-Resektionen betrug 22,0 im Vergleich zu 13,5 Monaten für das Gesamtkollektiv ($p < 0,002$) bzw. 18,6 im Vergleich zu 13,8 in der Gruppe der Pankreaskarzinome ($p < 0,04$). In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich ein signifikanter

Überlebensvorteil für die R0-resezierte versus die R1-resezierte Gruppe im Gesamtkollektiv ($p=0,002$) als auch in der Gruppe der Pankreaskarzinome ($p<0,02$).

Die hohe Rate an R1-Resektionen in der vorliegenden Arbeit spricht für eine qualitativ gute pathologische Aufarbeitung. Der Einsatz von standardisierten pathologischen Routineprotokollen führt zu einer exakteren Bestimmung des Resektionsstatus und hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose nach onkologischer Resektion.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz des Karzinoms des exokrinen Pankreas ist in Deutschland innerhalb der letzten 25 Jahre geringfügig angestiegen. Pro Jahr treten ca. 15000 Neuerkrankungen auf. Es hat damit einen Anteil von 2,8% bzw. 3,5% bei Männern bzw. Frauen an allen Krebsneuerkrankungen. Trotz dieses vergleichsweise geringen Anteils steht das Pankreaskarzinom bei Männern und Frauen jeweils an vierter Stelle in der Statistik der häufigsten krebsbedingten Todesursachen.¹

Obwohl seit vielen Jahren verschiedenste Ernährungs- und Lebensgewohnheiten als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms untersucht wurden, ist die Studienlage uneinheitlich, so dass es zurzeit keine allgemein anerkannten Empfehlungen zur primären Prävention gibt.² Lediglich für Zigarettenrauchen konnte in mehreren Studien ein kausaler Zusammenhang gezeigt werden.^{3,4}

Für Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis besteht ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.^{5,6} Für Patienten mit hereditärer Pankreatitis, einer seltenen autosomal-dominant vererbten Erkrankung, wird sogar ein 50-70-fach erhöhtes Risiko angegeben.⁷ Weitere mit dem Pankreaskarzinom assoziierte hereditäre Syndrome sind das Peutz-Jeghers-, FAMMM-, Li-Fraumeni- und HNPCC-Syndrom, sowie familiärer Brustkrebs (BRCA2).⁸

In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Pankreaskarzinomen gezeigt werden, jedoch ist weiterhin strittig, was Ursache und was Wirkung ist. So haben diabetische Patienten vor allem innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Dies könnte auf Diabetes mellitus als frühes Symptom eines präklinischen Pankreaskarzinoms hindeuten.^{3,9} Andere Autoren stellten fest, dass das Erkrankungsrisiko auch nach den ersten zwei Jahren des Beobachtungszeitraums weiterhin anstieg und sehen daher Diabetes als echten Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms an.¹⁰

Papillenkarcinome sind wesentlich seltener als Adenokarcinome des Pankreas, aber häufiger als Karzinome der distalen Gallengänge. Allerdings ist seit den 70er Jahren ein statistisch signifikanter Anstieg der Neuerkrankungen von 0,9% jährlich zu verzeichnen.¹¹ Die meisten Papillenkarcinome treten sporadisch auf. Rauchen wird als prädisponierender Faktor diskutiert.¹² Für Patienten mit Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP) besteht ein erhöhtes Risiko an einem Papillenkarcinom zu erkranken. Die Papillenregion ist damit die zweithäufigste Karzinomlokalisation bei FAP-Patienten nach dem Kolorektum und FAP-assoziierte Karzinome treten dort deutlich früher auf als sporadische.^{13,14}

In der Umgebung von Papillenkarcinomen finden sich häufig Anteile von Adenomen sowie Bereiche unterschiedlichen Dysplasiegrades. Es ist daher anzunehmen, dass eine Adenom-Karzinom-Sequenz ähnlich wie im Dickdarm eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese spielt.¹⁵

Gallengangskarcinome sind seltene maligne Tumore und können überall entlang der intra-und extrahepatischen Gallenwege auftreten. Circa ein Viertel davon ist im distalen Drittel der Gallenwege lokalisiert und gehört damit definitionsgemäß zu den distalen Gallengangskarcinomen.¹⁶ Histologisch handelt es sich in ungefähr 90 % der Fälle um Adenokarcinome.^{17,18} Bisher liegen keine gesicherten Kenntnisse über Risikofaktoren vor.¹⁹

1.2 Diagnostik und Staging

Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarcinome präsentieren sich aufgrund ihrer anatomischen Nähe mit ähnlichen Symptomen. Am häufigsten treten abdominale Schmerzen, obstruktiver Ikterus und Gewichtsverlust auf. Der Ikterus wird dabei oft von Pruritus, acholischem Stuhl und dunklem Urin begleitet.²⁰

Als prognostisch ungünstiger Faktor bei Patienten mit Pankreaskarcinom werden gemeinhin Rückenschmerzen angesehen. Patienten, bei denen sich der Tumor mit Rückenschmerzen manifestiert, haben signifikant häufiger nicht resezierbare Tumore und haben sogar nach kurativer Resektion eine schlechtere Prognose.²¹⁻²³

Wie schon erwähnt wird auch ein neu aufgetretener Diabetes mellitus als frühes Symptom eines Pankreaskarzinoms angesehen.^{3,9} Das alleinige Auftreten eines Diabetes mellitus ohne weitere Symptome sollte allerdings nicht zu weiterer Diagnostik führen, da dieser Zusammenhang bisher nicht ausreichend belegt ist.^{2,24} Selten kann das Auftreten einer akuten Pankreatitis Erstsymptom eines Karzinoms sein und weitere Diagnostik sollte insbesondere dann in Erwägung gezogen werden, wenn es keinen Hinweis auf andere Ursachen wie Alkoholabusus oder Gallensteine gibt.²⁵

Bei Verdacht auf ein Malignom des Pankreas sind sowohl Abdomensonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit/ohne MRCP und ERCP als bildgebende Verfahren geeignet, wobei die Sonographie den ersten diagnostischen Schritt darstellen sollte.^{2,24}

Für Papillenkarzinome ist die Endosonographie oder intraduktale Sonographie die beste Methode zur Bestimmung des T-Stadium, das heißt der Eindringtiefe des Tumors, und damit der CT und MRT überlegen.²⁶

Gallengangskarzinome formen häufig keine Tumormasse sondern wachsen longitudinal entlang der Gallengangswand. Das erschwert ihre Diagnose durch bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT.²⁷

ERCP ist der aktuelle Standard für die Untersuchung der Gallengänge und des Pankreasgangs. Jedoch konnte für die MRCP eine vergleichbare Spezifität und sogar eine etwas bessere Sensitivität bei der Diagnostik von Pankreaskarzinomen ohne die Risiken einer invasiven endoskopischen Untersuchung gezeigt werden.²⁸ Auch in der Diagnostik von distalen Gallengangskarzinomen²⁹ zeigt sich die MRCP der ERCP gleichwertig.

Die endosonografisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum zytologischen und histologischen Nachweis von Pankreaskarzinomen.^{30,31} Allerdings erfolgt auch bei benignen Läsionen des Pankreas häufig die komplette chirurgische Resektion, so dass das Resultat einer präoperativen FNA in den meisten Fällen keine therapeutische Relevanz hat und somit verzichtbar ist.^{2,24}

Die Bestimmung des Serumspiegels von CA19-9 vor der Operation ist eine weitere Methode in der Diagnostik von Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Es handelt sich dabei um ein Glykoprotein, das von zahlreichen epithelialen Malignomen, jedoch auch von normalen Gangepithelien des Pankreas und der Gallengänge exprimiert wird.

Maligne Erkrankungen scheinen dabei häufiger mit sehr hohen Serumspiegeln assoziiert zu sein.^{32,33} Allerdings wird die Spezifität des Tests von einigen Autoren als zu gering angesehen. Mit steigendem cut-off Level verbessert sich zwar die Spezifität, dies wirkt sich jedoch negativ auf die Sensitivität aus.³⁴

1.3 Chirurgische Therapie

Die pyloruserhaltende oder die klassische Pankreatikoduodenektomie nach Kausch und Whipple sind die operativen Verfahren der Wahl für Karzinome des Pankreas, der Papilla vateri und der distalen Gallengänge.

Da die kurative Resektion der wichtigste Faktor für Langzeitüberleben ist, muss das Ziel der Operation die mikroskopisch komplette Entfernung des Tumors sein (R0).³⁵ Die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie ist dem klassischen Verfahren nach Kausch und Whipple hinsichtlich postoperativer Morbidität und Mortalität sowie Überleben der Patienten gleichwertig.³⁶ Im Vergleich der standard mit der erweiterten Lymphadenektomie zeigte sich in einer Meta-Analyse³⁷ kein Überlebensvorteil für die erweiterte Lymphadenektomie, so dass diese nicht empfohlen wird.

Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen kann ein Tumor im Gesunden resezierbar sein.³⁷ Falls erforderlich, sollte eine *en bloc* Resektion mit den infiltrierten Nachbarorganen erfolgen, da die Prognose einer erweiterten R0-Resektion gleichwertig mit der einer Standardresektion ist.³⁸⁻⁴²

Bei Karzinomen in Korpus und Kauda des Pankreas ist eine distale Pankreatektomie indiziert. Die Resultate einiger Studien deuten darauf hin, dass die Prognose dieser Patienten durch ein aggressiveres chirurgisches Vorgehen mit erweiterter Lymphadenektomie verbessert wird.^{43,44}

Einige Autoren halten die lokale Resektion mit oder ohne zusätzliche Lymphadenektomie für Papillenkarcinome der Stadien pTis oder pT1 für gerechtfertigt.^{45,46} Diese beinhaltet jedoch das Risiko einer möglichen Nachresektion, falls die vollständige histologische Aufarbeitung eine höhere Tumorformel oder ein G3 Karzinom ergeben sollte.⁴⁵ In anderen Studien wird daher die Pankreatikoduodenektomie als chirurgische Standardtherapie für alle Papillenkarcinome empfohlen.⁴⁷⁻⁴⁹

1.4 Adjuvante und neoadjuvante Therapie

Einer chirurgischen Therapie mit kurativer Intention sollte sich für alle Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms unabhängig vom R-Stadium eine adjuvante Chemotherapie anschließen.^{2,24} Diese Empfehlung basiert auf den Resultaten mehrerer randomisierter klinischer Studien (u.a. ESPAC-1, ESPAC-3, CONKO-001, EORTC, RTOG, JSAP-02). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 analysierte die o.g. Studien. Verglichen wurden die fünf Therapiegruppen Chemotherapie mit Fluoruracil, Chemotherapie mit Gemcitabine, Radiochemotherapie und Radiochemotherapie mit Fluoruracil oder Gemcitabine untereinander sowie mit einer Kontrollgruppe. In dieser Metaanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil in den Chemotherapiegruppen, sowohl mit Fluoruracil, als auch Gemcitabine.⁵⁰

Eine insgesamt 17 klinische Studien umfassende Meta-Analyse zeigte keine Verbesserung von Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben nach Resektion eines Pankreaskarzinoms durch eine adjuvante Radiochemotherapie.⁵¹ Eine adjuvante Radiochemotherapie wird für Pankreaskarzinome zurzeit außerhalb von kontrollierten klinischen Studien nicht empfohlen.^{2,24}

Bisher gibt es keinen Konsens über die Durchführung einer adjuvanten Chemo- oder Radiochemotherapie nach operativer Therapie eines Papillenkarzinoms. Keine Studie konnte einen statistisch signifikanten Nutzen einer adjuvanten Therapie auf das Gesamtüberleben zeigen⁵²⁻⁵⁴.

Zurzeit gibt es noch kein etabliertes Chemo- oder Radiotherapieschema für die adjuvante Therapie nach Resektion distaler Gallengangskarzinome, da bisher keine Daten aus großen randomisierten Studien vorliegen.¹⁹ Einige Autoren stellten einen positiven Effekt einer adjuvanten Chemo- bzw. Radiochemotherapie auf das Überleben der Patienten nach chirurgischer Resektion fest.^{17,55,56} In einer Studie von Takada et al⁵⁷ aus dem Jahr 2002 zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe für Patienten mit Gallengangsarzinomen.

Auch in der ESPAC-3-Studie aus dem Jahr 2012, die insgesamt 428 Patienten mit Papillenkarzinomen und distalen Gallengangskarzinomen einschloss, gab es keine

statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Chemotherapieregimen mit Folsäure, Gemcitabin und einer Kontrollgruppe.⁵⁸

Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie ist derzeit beim Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht indiziert.^{2,24} Auch für Papillenkarcinome und Gallengangskarcinome gibt es keine allgemeinen Empfehlungen zur Durchführung einer neoadjuvanten Therapie.

1.5 Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Pankreaskarzinom liegt bei etwa 5%^{2,59}, nach onkologischer Resektion verbessert sich diese ohne adjuvante Therapie auf etwa 20%.^{60,61} Für Papillenkarcinome werden in der Literatur deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensraten angegeben. Die Angaben schwanken innerhalb der verschiedenen Studien jedoch stark zwischen 30% und 68%.^{48,62-65} Die 5-Jahres-Überlebensraten für distale Gallengangskarcinome werden in der Literatur zwischen 26% und 54% angegeben.^{48,65,66}

Dazu beigetragen, die Prognose zu verbessern, haben die Fortschritte in der operativen und postoperativen Versorgung der Patienten. Die Krankenhausmortalität verbesserte sich gravierend von etwa 15% in den 50er und 60er Jahren auf aktuell deutlich unter 5% in spezialisierten Zentren.⁶⁷⁻⁶⁹

Allerdings sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die meisten Patienten bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium. Von den Pankreaskarzinompatienten sind nur 15-20 % potentielle Kandidaten für eine kurative Resektion.⁷⁰ Die meisten dieser Patienten entwickeln jedoch, trotz hoher Raten von R0-Resektionen, Tumorrezidive und versterben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung.^{71 72} Die hohen Raten an Lokalrezidiven von 60-86 %^{71 73} unter diesen Patienten legen nahe, dass viel häufiger als bisher angenommen nach vermeintlicher R0-Resektion mikroskopische Tumorreste vorliegen, die bei routinemäßiger Aufarbeitung der Präparate nicht detektiert werden.

1.6 Pathologie und R1-Resektion

Ungefähr 90 % aller malignen Pankreastumore sind Adenokarzinome. Die übrigen 10 % verteilen sich auf seltenere histologische Entitäten, wie Zystadenokarzinome, papilläre muzinöse Tumore und neuroendokrine Tumore.⁸ Die häufigste Lokalisation ist mit circa 80 % der Pankreaskopf.^{74,75}

Die Ampulla vateri ist das Verbindungsstück des Pankreashauptgangs und des distalen Gallengangs und liegt innerhalb des Pankreaskopfes. Ihr gemeinsamer Gang mündet innerhalb der Papilla vateri in das Duodenum. Periapulläre Karzinome können sowohl aus dem Epithel des Zusammenflusses von Pankreas- und Gallengang als auch aus der umgebenden Schleimhaut des Duodenums entstehen.²⁶ Histologisch handelt es sich bei Papillenkarcinomen meistens um Adenokarzinome. Seltener treten auch papilläre Karzinome, muzinöse und adenosquamöse Karzinome auf.⁷⁶ Kimura et al haben Mitte der Neunziger als Erste zwei unterschiedliche histologische Subtypen des Papillenkarcinoms beschrieben: das Karzinom vom intestinalen Typ, das tubulären Karzinomen in Magen und Dickdarm ähnelt, sowie das Karzinom vom pankreatikobiliären Typ mit einem papillären Wachstumsmuster. Der pankreatikobiliäre Typ war dabei mit einer höheren Inzidenz von Lymphknotenmetastasen und einer insgesamt schlechteren Prognose assoziiert.⁷⁷ Dieses Ergebnis konnte auch in nachfolgenden Studien bestätigt werden.^{11,78}

Gallengangskarzinome können überall entlang der intra- und extrahepatischen Gallenwege auftreten und werden in je nach Lokalisation in intrahepatisch, hilär und distal unterteilt. Distale Gallengangskarzinome machen ungefähr ein Viertel aller Fälle aus.¹⁶ Histologisch handelt es sich in 90 % um Adenokarzinome. Andere, seltene Formen können sein: adenosquamöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome.⁷⁹

Das Grading ist ein Maß für den Differenzierungsgrad maligner Tumore und erfolgt nach dem Schema der WHO in drei Grade:

- G1: hoch (gut) differenziertes Karzinom
- G2: mäßig differenziertes Karzinom
- G3: schlecht differenziertes Karzinom

Mit der R-Klassifikation, die der Tumorformel angehängt wird, gibt man in der onkologischen Chirurgie den Resektionserfolg an.

- R0 kein residualer Tumor (makroskopisch und mikroskopisch tumorfrei)
- R1 mikroskopisch residualer Tumor (Schnittränder mikroskopisch nicht tumorfrei)
- R2 makroskopisch residualer Tumor

Die Angaben zum Anteil der R1-Resektionen beim duktalem Pankreas-Karzinom variieren erheblich in der Literatur. So zeigt eine Auswahl von Arbeiten zu diesem Thema aus den 90er Jahren R1-Raten von 16-51%.⁸⁰⁻⁸⁵ Trotz des relativ hohen Anteils an kurativen Resektionen in diesen Studien lag die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich zwischen 7-21% aller Patienten. Die 5-JÜR für die Untergruppe der R0-resezierten Patienten war in zwei Studien mit 22 und 26% nur geringfügig höher.^{84,85} Darüber hinaus konnte zwar in einigen Studien ein signifikanter Überlebensvorteil der R0- gegenüber den R1-resezierten Patienten gezeigt werden, in vielen anderen Serien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. So war in einer Meta-Analyse von vier prospektiven randomisierten klinischen Studien ein R1-Status kein signifikanter negativer Prädiktor für das Überleben der Patienten.⁸⁶ Es stellte sich die Frage nach der Ursache dieser Diskrepanz zwischen einer per definitionem onkologisch kurativen Resektion und den niedrigen Überlebensraten. Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz ist das Nichterkennen positiver Resektionsränder und damit das fälschliche Einordnen von R1-

als R0-Resektionen. Für die Vermutung, dass bei einem Teil der als R0 klassifizierten Patienten nach OP Tumorzellen am Resektionsort verbleiben, spricht, dass die meisten Rezidive lokoregional auftreten.^{71,73} Aus diesem Grund haben sich Verbeke et al. 2006 als eine der ersten Gruppe näher mit der pathologischen Aufarbeitung der Präparate beschäftigt. Die Arbeitsgruppe hat 26 Proben von Pankreaskarzinomen mittels eines standardisierten, detaillierten pathologischen Protokolls aufgearbeitet und dabei verglichen mit der Literatur eine hohe R1-Rate von 85% gefunden. Zudem zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der „wahren“, mit Hilfe dieses Protokolls ermittelten R0-resezierten Patienten. Ähnlich hohe Anteile von R1-Resektionen fanden auch Esposito et al. sowie Gaedcke et al. bei Anwendung eines vergleichbaren Protokolls.^{87,88}

Wesentlicher Bestandteil der pathologischen Aufarbeitung war dabei die farbliche Markierung der Absetzungsränder und Oberflächen des Resektats entsprechend eines Farbcodes. Esposito et al.⁸⁷ unterschieden die anteriore, superiore, posteriore und zur Vena mesenterica superior gelegene mediale Oberfläche sowie die Absetzungsränder an Pankreas, proximalem und distalem Duodenum und Gallengang. Die entnommenen Proben wurden senkrecht zur duodenalen Achse in 3-5 mm dicke Scheiben, dem sogenannten zirkumferentiellen Block, geschnitten und die Ausdehnung des Tumors in Beziehung zu Nachbarorganen und den Resektionsflächen beschrieben. Am häufigsten fanden sich Tumorreste am posterioren und zur Vena mesenterica superior gelegenen medialen Präparatrand. Mikroskopische Tumorreste an den Schnitträndern von Pankreas, Duodenum und Gallengang waren dagegen vergleichsweise selten.^{87,89}

Gaedcke et al. haben zusätzlich zu den oben genannten Oberflächen das Gewebe zwischen der Vena mesenterica superior und dem Pankreasparenchym, dem Plexus mesentericus, in dem viele Lymphbahnen, Blutgefäße und Nerven verlaufen, mit dem Begriff des Mesopankreas definiert und gesondert untersucht.⁸⁸ Fast 60% aller R1-Resektionen waren dort lokalisiert.

Insgesamt zeigte sich ein Trend zu höheren R1-Raten, wenn die pathologische Aufarbeitung gemäß eines standardisierten Protokolls durchgeführt wurde. So wurden in zwei Studien unter Anwendung eines solchen Protokolls deutlich höhere R1-Raten verglichen mit einem historischen Kollektiv derselben Klinik nachgewiesen.^{87,89} Dieser Trend konnte jedoch nicht von allen Autoren bestätigt werden. Raut et al. erreichten beispielsweise bei Anwendung eines ähnlichen Aufarbeitungsprotokolls lediglich einen Anteil von 17% R1-Resektionen.⁹⁰ Es scheint also, dass nicht, wie bisher angenommen,

eine hohe Rate an R1-Resektionen Folge einer nicht ausreichenden radikalen chirurgischen Resektion⁹¹⁻⁹³, sondern vielmehr einer guten und standardisierten pathologischen Aufarbeitung ist.

Ein weiteres Problem beim Vergleich der Studien ist das Fehlen einer einheitlichen Definition der R1-Resektion. Ein Teil der Autoren richtet sich nach den Richtlinien des British Royal College of Pathologists⁹⁴ und wertet residuelle Tumorzellen innerhalb 1mm vom Absetzungsrand als R1. In anderen Arbeiten, so wie auch in unserem Haus, wurden gemäß der Definition der International Union Against Cancer (UICC)⁹⁵ nur mikroskopisch nachweisbare Tumorzellen, die direkt an den Präparatrand heranreichen, als R1 gewertet.

Bisher wurde ein mikroskopisch tumorinfiltrierter Präparatrand unabhängig von der Lokalisation des Tumorrestes als gleichwertiger prognostisch ungünstiger Faktor angesehen. Jamieson et al. haben 2010 jedoch gezeigt, dass es auch innerhalb dieser Gruppe abhängig von der R1-Lokalisation Unterschiede hinsichtlich der Prognose gibt. Es wurde hier zwischen Transsektionsrändern, an denen das Gewebe chirurgisch abgesetzt wurde, und Mobilisationsrändern, an denen das Gewebe entlang embryologischer Schichten stumpf präpariert wurde, unterschieden. Patienten mit positiven Transsektionsrändern hatten dabei eine signifikant schlechtere Prognose als die Patienten mit positiven Mobilisationsrändern. Überraschenderweise zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten mit positiven Mobilisationsrändern und der R0- Gruppe, was die Bedeutung der Differenzierung innerhalb der R1-Gruppe noch unterstreicht.⁹⁶

Eine Übersicht der wesentlichen Arbeiten zur Häufigkeit und prognostischen Rolle der R1-Resektionen nach Pankreaskopfresektionen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: R1-Raten und Überleben in der aktuellen Literatur

Autor		Jahr	Anzahl Patienten	R1	Überleben R0 vs. R1
Neoptolemos et al. ⁹⁷	NSP	2001	541	19	p = 0,006
Oettle et al. ⁹⁸	NSP	2007	368	17	p = n.s.
Sohn et al. ⁹⁹	NSP	2000	616	30	p < 0,001
Raut et al. ⁹⁰	NSP	2007	360	17	p = 0,03
Fatima et al. ¹⁰⁰	NSP	2010	617	21	p = 0,03
Verbeke et al. ⁸⁹	SP	2006	26	85	p = 0,01
	NSP		36	53	p = n.s.
Esposito et al. ⁸⁷	SP	2008	111	76	kein Langzeit-FU
	NSP		188	14	
Hartwig et al. ⁶⁹	SP	2011	605	61	p < 0,0001
	NSP		308	16	p = n.s.
Westgaard et al. ¹⁰¹	SP	2008	40	45	p = n.s.
Menon et al. ¹⁰²	SP	2009	27	82	p = 0,046
Jamieson et al. ⁹⁶	SP	2010	148	74	p = 0,011
Gaedcke et al. ⁸⁸	SP	2010	46	63	kein Langzeit-FU
Jamieson et al. ¹⁰³	SP	2013	217	72	p < 0,0001
Delpero et al. ¹⁰⁴	SP	2014	150	61	p = n.s.

NSP = nicht-standardisiertes pathologisches Protokoll; SP = standardisiertes pathologisches Protokoll

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Zwischen 03/2003 und 9/2010 wurden in der Abteilung für Allgemeine und Viszeralchirurgie der chirurgischen Klinik der Universität Rostock 265 Pankreasresektionen durchgeführt. Für unsere Analyse wurden ausgeschlossen: alle Patienten mit benignen und borderline Tumoren, ebenso solche, bei denen die Histologie ein endokrines Karzinom zeigte. Ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen wurden Patienten, bei denen aufgrund ihres fortgeschrittenen Krankheitsstadiums lediglich eine explorative Laparotomie oder Bypass-Operation erfolgte. Die Analyse schließt somit 128 Patienten mit resektablen Karzinomen, darunter 97 duktale Pankreas-Adenokarzinome, 21 distale Gallengangskarzinome und 10 Papillenkarzinome ein.

Die für diese Arbeit verwendeten Daten zu Anamnese, klinischem Untersuchungsbefund, laborchemischer und bildgebender Diagnostik, konservativer und operativer Therapie sowie postoperativer Komplikationen stammen aus den Patientenakten und wurden zur weiteren Analyse in eine Datenbank eingegeben.

Die Klassifikation des perioperativen Risikos erfolgte nach der Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA), in die neben Begleit- und Vorerkrankungen auch das Alter der Patienten einfließt.

- ASA 1: gesunder Patient
- ASA 2: milde Systemerkrankung
- ASA 3: ernste Systemerkrankung
- ASA 4: schwere Systemerkrankung, ständige Bedrohung für den Patienten
- ASA 5: moribunder Patient, der ohne OP innerhalb der nächsten 24 Stunden wahrscheinlich stirbt

Die Auswertung der histologischen Ergebnisse erfolgte nach den Einteilungen in die TNM- und UICC-Stadien (Tabelle 2).

Zusätzlich fand eine telefonische Befragung zum Langzeitverlauf nach operativer Therapie statt. Diese beinhaltete Fragen zu weiterhin bestehenden oder neu aufgetretenen Beschwerden und Folgebehandlungen sowie nach der Leistungsfähigkeit der Patienten. Ein weiteres Ziel war es, Informationen über aufgetretene Rezidive, Todesfälle und Todesursachen zu erhalten. Die Befragung erfolgte durch direkte Kontaktierung der Patienten, deren Angehörigen oder Hausärzte und über das Klinische Krebsregister der Universität Rostock.

Tabelle 2: TNM-Stadien des exokrinen Pankreaskarzinoms, des distalen Gallengangs-karzinoms und des Papillenkarzinoms (UICC 2002)

	exokrines Pankreaskarzinom	Gallengangskarzinom	Papillenkarzinom
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas <2 cm	Tumor auf Gallengang beschränkt	Tumor beschränkt auf Papilla vateri oder Sphinkter Oddi
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas >2 cm	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs	Einwachsen in Duodenalwand
T3	Tumor erstreckt sich direkt in Duodenum, D.choledochus oder peripankreatisches Gewebe	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen	Pankreasinfiltration
T4	Tumor erstreckt sich direkt in Magen, Milz oder benachbarte große Gefäße		Einwachsen in peripankreatisches Bindegewebe oder Nachbarorgane
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	keine regionären Lymphknotenmetastasen	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen	regionäre Lymphknotenmetastasen	regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen

2.2 Behandlungsmethoden

Die Therapie mit kurativer Absicht bestand bei allen Patienten in der kompletten chirurgischen Resektion des Tumors. Als Kontraindikationen einer Operation wurden ein lokal nicht mehr im Gesunden zu resezierender Tumor oder das Vorliegen von Fernmetastasen betrachtet.

Bei Karzinomen des Pankreaskopfes und des Processus uncinatus, der Papilla vateri und des distalen Gallengangs erfolgte eine Pankreatikoduodenektomie entsprechend den OP-Standards unserer Klinik, vorzugsweise als pyloruserhaltende Whipple'sche Operation. Die Lymphadenektomie umfasste bis 2007 im Wesentlichen die Mitnahme der peripankreatischen am Präparat adhärenen Lymphknoten, ab 2008 eine „erweiterte“ Lymphknotendisektion im Ligamentum hepatoduodenale bis zum Truncus coeliacus und entlang der A. mesenterica superior.

Karzinome im Pankreaskorpus- oder Schwanzbereich wurden durch eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie mit entsprechender Lymphadenektomie am Truncus coeliacus therapiert.

Alle Patienten erhielten eine Dosis (100µg s.c.) Octreotid bei Beginn der Operation. Postoperativ wurde die Gabe in einer Dosierung von 3x100µg/Tag s.c. für weitere 7 Tage zur Prävention einer Pankreasfistel fortgesetzt, es sei denn der Operateur sah aufgrund der verhärteten Konsistenz des Pankreas oder nach einer totalen Pankreatektomie keine weitere Indikation zur Gabe des Medikamentes.

Eine Antibiotikaphylaxe erfolgte grundsätzlich durch die einmalige Gabe von 3g Ampicillin/Sulbactam i.v. unmittelbar präoperativ sowie ggf. eine zweite Dosis intraoperativ abhängig von der OP-Dauer. Patienten mit liegendem Gallenwegsstent erhielten 3x3g Ampicillin/Sulbactam i.v. tgl. für weitere 7 Tage postoperativ. Octreotid wurde in o.g. Dosierung im Falle des Auftretens einer Pankreasfistel Grad B und C für 3 Wochen postoperativ verabreicht. Die Bestimmung von Amylase, Lipase und Bilirubin aus dem Drainageneffluat erfolgte am 3. postoperativen Tag. Je nach Qualität und Quantität des Effluats wurden die intraoperativ eingebrachten Zieldrainagen um den 5. POD entfernt.

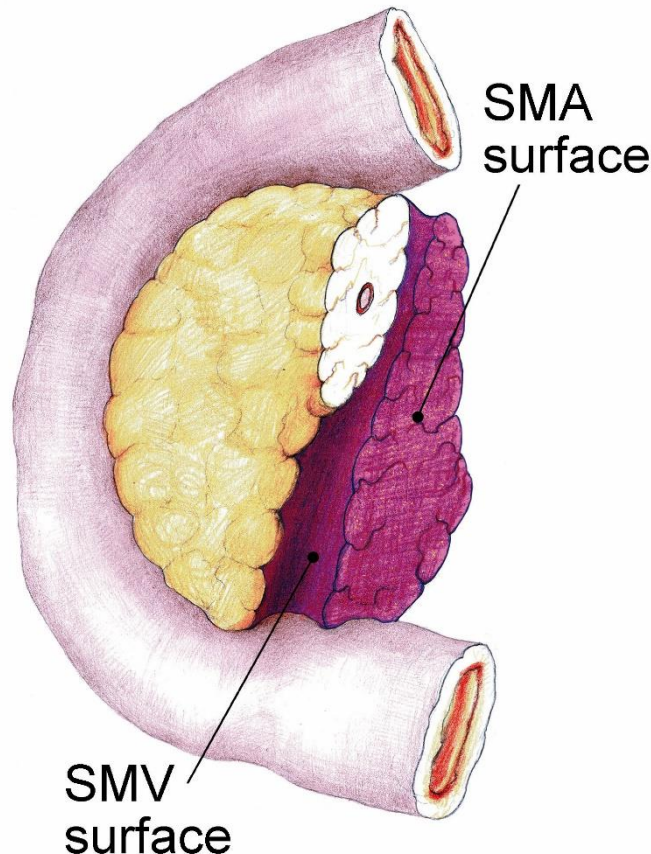
Nach Pankreaskopfresektion verblieb die Triluminalsonde mit Beginn einer enteralen Ernährung (Reconvan®) ab dem 3. postoperativen Tag mindestens 5 Tage postoperativ.

Seit Publikation der S3-Leitlinien zum Pankreaskarzinom 2007²⁴ wurde allen Patienten nach R0- oder R1-Resektion eines Pankreaskarzinoms die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin empfohlen. Bei Gallengangs- und Papillenkarzinomen wurde die Empfehlung zur adjuvanten Therapie individuell im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards getroffen.

2.3 Pathologisches Aufarbeitungsprotokoll

Die für die vorliegende Arbeit erhobenen histopathologischen Daten stammen aus den archivierten Pathologiebefunden der Patienten. Alle Resektate und intraoperativ entnommenen Proben wurden anhand eines im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Rostock entwickelten und im Jahre 2000 implementierten standardisierten Protokolls aufgearbeitet. Nach Eingang des frischen Resektats aus dem OP wurden zunächst die Schnittträger des Pankreas, des Gallengangs und des Duodenums sowie die retroperitoneale Absetzungsfläche identifiziert und Gewebe zur Schnellschnittuntersuchung gegeben. Das Duodenum wurde an der dem Mesenterium gegenüberliegenden Seite und der Gallengang durch die Papilla Vateri eröffnet. Die retroperitoneale Fläche sowie die an die Vena mesenterica superior angrenzende Fläche wurden mit schwarzer Farbe markiert. (Abbildung 1).

Abbildung 1: schematische Darstellung der Pankreasvorder- und Rückfläche sowie der an die Vena mesenterica superior (SMV) und Arteria mesenterica superior angrenzenden Flächen (SMA)

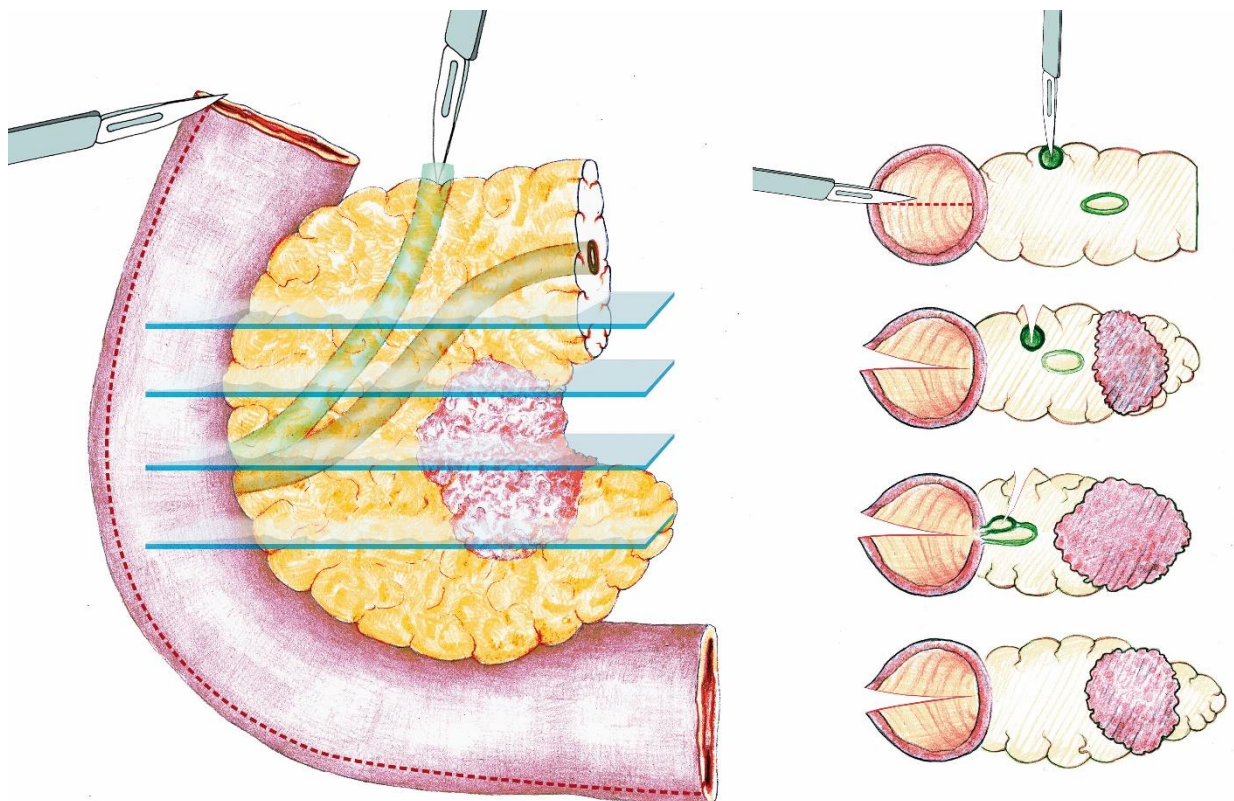


Nach 24-48 Stunden Formalinfixierung wurde die Probe senkrecht zur Achse des Duodenums in Scheiben geschnitten. Im Median wurden 4 Schnitte (3-6) auf Tumorlokalisation, -größe und Entfernung der Tumorzellen zu den Präparaträndern untersucht (Abbildung 2). Die mikroskopische Untersuchung umfasste den maximalen Tumordurchmesser, die Tumorausdehnung sowie die lymphatische, venöse und perineurale Tumordinfiltration.

Desweiteren erfolgte die Untersuchung sämtlicher entnommener Lymphknoten sowie Dokumentation aller tumorbefallenen Lymphknoten. Das Staging tumorbefallener Lymphknoten erfolgte gemäß des UICC/American Joint Commission on Cancer (AJCC) Staging-Systems.⁹⁵

Das Vorliegen einer R1-Resektion wurde entsprechend der UICC/AJCC-Kriterien als mikroskopischer Nachweis von Karzinomzellen direkt an einem Präparatrand definiert.

Abbildung 2: schematische Darstellung der pathologischen Aufarbeitung



2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte auf einem PC mit dem Betriebssystem Windows Vista mit Hilfe des Datenbankprogrammes Microsoft Access für Windows 2003 und dem Statistikprogramm MedCalc® Version 7.3.0.1 für Windows.

Merkmalsausprägungen wurden als Prozentzahlen angegeben und je nach Größe des Datensatzes mit dem χ^2 -Test oder dem Fisher's exact Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Median und Range angegeben und mit dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Das Gesamtüberleben nach chirurgischer Resektion wurde mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier berechnet, die Überlebenszeit mittels log-rank Test. Es wurden nur tumorassoziierte Todesfälle in die Analyse eingeschlossen. Sieben Patienten, die an nicht-tumorassoziierten Todesursachen verstorben sind, wurden ausgeschlossen.

Die Signifikanzgrenze lag bei den Tests bei $p > 0,05$ ($p < 5\%$). Die Testung erfolgte mit den Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5% ($p < 0,05$: Test signifikant), 1% ($p < 0,01$: Test hochsignifikant) und 0,1% ($p < 0,001$: Test höchstsignifikant).

2.5 Definitionen

2.5.1 Pankreasfistel

Die Diagnose und Klassifikation der postoperativen Pankreasfisteln erfolgte anhand der Kriterien der „International Study Group on Pancreatic Fistula“ von Bassi et al¹⁰⁵ von 2005. Nach dieser Definition liegt eine Pankreasfistel vor, wenn die Amylaseaktivität im Drainageneffluat bzw. in Wundsekret oder Punktatmaterial am oder nach dem dritten postoperativen Tag mehr als das Dreifache der Serumaktivität beträgt. Die Einteilung in Schweregrade erfolgt nach klinischen und laborchemischen Kriterien in Grad A, B und C:

Postoperative Fistel vom Schweregrad A:

Dabei handelt es sich um eine sogenannte „transiente Fistel“. Sie hat keine klinische Bedeutung und macht keine oder nur geringe Änderungen der postoperativen Behandlung

notwendig. Der Einsatz von Antibiotika und Sandostatin-Analoga sowie teilweise oder komplette parenterale Ernährung sind nicht notwendig. Der stationäre Aufenthalt der Patienten wird durch die Pankreasfistel nicht verlängert.

Postoperative Fistel vom Schweregrad B:

Eine Fistel vom Grad B macht Änderungen im Behandlungsplan notwendig. Häufig müssen die Patienten teilweise oder vollständig parenteral ernährt werden. Der Einsatz von Antibiotika oder Somatostatin-Analoga kann ebenfalls erforderlich sein. In der Bildgebung können peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen sichtbar sein. Die Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgt verzögert und/oder mit mindestens einer Drainage *in situ* oder der Patient muss erneut stationär aufgenommen werden.

Postoperative Fistel vom Schweregrad C:

Als Kriterium für eine Fistel vom Schweregrad C gilt die Notwendigkeit invasiver therapeutischer Maßnahmen, wie CT- oder sonografisch gestützte Punktion eines intraabdominellen Verhalts oder Reoperation. Der klinische Zustand des Patienten ist in der Regel beeinträchtigt und erfordert häufig die Behandlung auf einer Intensivstation. Das weitere therapeutische Vorgehen umfasst totale oder partielle parenterale Ernährung sowie die Applikation von Antibiotika und Somatostatin-Analoga.

In unserer Klinik wurde das langwirksame Sandostatin-Analogon Sandostatin® routinemäßig postoperativ verabreicht. Die Anwendung von Sandostatin-Analoga wurde daher für die Einteilung der Schweregrade nicht berücksichtigt.

2.5.2 Magenentleerungsstörung (gastric emptying delay, GED)

Die postoperative Magenentleerungsstörung wurde anhand der „Definition of Delayed Gastric Emptying after Pancreatic Surgery“ der International Study Group of Pancreatic Surgery¹⁰⁶ diagnostiziert und eingeteilt.

Laut dieser Klassifikation sind die Kriterien einer Magenentleerungsstörung erfüllt, wenn die Magensonde nach dem dritten postoperativen Tag noch benötigt wird bzw. erneut angelegt werden muss. Desweiteren liegt eine GED vor, wenn der Patient am siebten postoperativen Tag oder später die orale Aufnahme von fester Nahrung nicht toleriert. Es liegt keine GED vor, wenn als Ursache eine mechanische Enge, z.B. durch eine zu eng angelegte Anastomose, radiologisch oder endoskopisch identifiziert werden kann.

Die Magenentleerungsstörung wird ebenfalls entsprechend ihres Schweregrades in A, B oder C eingeteilt:

Magenentleerungsstörung Grad A:

Eine Magenentleerungsstörung Grad A liegt vor, wenn die o.g. Kriterien erfüllt sind. Spätestens ab dem siebten POD ist jedoch keine Magensonde mehr nötig und spätestens ab dem 14. POD nimmt der Patient feste Nahrung zu sich. Weiterführende Diagnostik oder spezifische Therapie sind nicht nötig. Eventuell werden Prokinetika eingesetzt.

Magenentleerungsstörung Grad B:

Bei einer Magenentleerungsstörung Grad B benötigt der Patient spätestens ab dem 14. POD keine Magensonde mehr und toleriert spätestens ab dem 21. POD feste Nahrung. Das Befinden des Patienten ist eventuell beeinträchtigt und die Entlassung kann verzögert sein. Möglicherweise wird eine weiterführende Diagnostik durchgeführt, eine invasive Therapie ist jedoch nicht erforderlich. Die Gabe von Prokinetika ist erforderlich.

Magenentleerungsstörung Grad C:

Die Kriterien einer Magenentleerungsstörung Grad C sind erfüllt, wenn der Patient nach dem 14. POD noch eine Magensonde benötigt bzw. nach dem 21. POD noch keine feste Nahrung zu sich nehmen kann. Das Wohlbefinden des Patienten ist massiv beeinträchtigt und die Entlassung wird verzögert. Eine weitere Diagnostik ist nötig und eventuell muss eine invasive Therapie erfolgen.

2.5.3 Komplikationen

Sämtliche Komplikationen im postoperativen Verlauf wurden erfasst. Hierbei wurde in chirurgische und allgemeine Komplikationen unterteilt. Zu den chirurgischen Komplikationen zählten neben den bereits oben aufgeführten Pankreasfisteln und Magenentleerungsstörungen Wundinfekte, Blutungen und Insuffizienzen der biliodigestiven bzw. postpylorischen/Magenanastomose sowie alle Reinterventionen bzw. Relaparotomien.

Allgemeine Komplikationen schlossen kardiale, pulmonale, zirkulatorische und cerebrale Probleme sowie nicht-chirurgische Infektionen ein. Als pulmonale Insuffizienz wurde dabei eine Beatmungspflicht > 12 Stunden und als zirkulatorische Insuffizienz eine Katecholaminpflichtigkeit > 12 Stunden nach Ende der chirurgischen Maßnahmen definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese

Von den insgesamt 128 Patienten waren 58 (45%) weiblichen Geschlechts und 70 (55%) männlichen Geschlechts. Das Alter der Patienten im Gesamtkollektiv reichte von 41 bis 84 Jahren bei einem Altersmedian von 66. In den Subgruppen der Pankreas- und Gallengangskarzinome überwog mit 53% bzw. 71% das männliche Geschlecht. Bei den Papillenkarzinomen zeigte sich eine Tendenz zum Überwiegen des weiblichen Geschlechts, allerdings war diese nicht statistisch signifikant. Der Altersmedian lag in allen Tumorentitäten zwischen 62 und 66 und somit in etwa im Bereich des Gesamtkollektivs (Tabelle 3).

Tabelle 3: Biologische Daten beim Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
Geschlecht:					
Weiblich	46 (47%)	6 (29%)	6 (60%)	58 (45%)	n.s.
Männlich	51 (53%)	15 (71%)	4 (40%)	70 (55%)	
Alter (Median)	66 (41-84)	67 (45-81)	62 (47-71)	66 (41-84)	n.s.

In Tabelle 4 sind anamnestische Daten zu Risikofaktoren und Vorbehandlungen aufgeführt. Lediglich 3 (3%) der Patienten in der Pankreaskarzinomgruppe unterzogen sich präoperativ einer Chemotherapie. Von diesen Patienten erfuhr einer eine komplette Remission, einer eine Teilremission und bei einem Patienten zeigte sich kein Ansprechen auf die Therapie. Bei keinem der Patienten mit Papillen- bzw. Gallengangskarzinom wurde eine präoperative Chemo- oder Radiochemotherapie durchgeführt.

Zwei der Pankreaskarzinompatienten wurden in der Vorgeschichte bereits einmal am Pankreas operiert. Bei einem Patienten war eine Pankreatikozystojejunostomie

durchgeführt worden. Bei dem anderen Patienten war eine Linksresektion erfolgt. Bei beiden Patienten lag eine langjährig vorbestehende chronische Pankreatitis vor.

Sonstige abdominelle Voroperationen wurden bei 37 (38%) Pankreaskarzinompatienten, 10 (48%) Gallengangskarzinompatienten und 4 (40%) Papillenkarzinompatienten durchgeführt.

Auch in Bezug auf die Risikofaktoren zeigten sich nur geringe Unterschiede. So gaben 12 (12%) der Patienten in der Pankreaskarzinomgruppe an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren bzw. in der Vergangenheit konsumiert zu haben. In der Gruppe der Gallengangskarzinome waren es 5 (24%) und bei den Papillenkarzinomen 2 (20%), die einen Alkoholabusus angaben. Ein Nikotinabusus lag bei 33 (34%) der Pankreaskarzinompatienten, 7 (33%) der Gallengangskarzinompatienten und 5 (50%) der Patienten mit einem Papillenkarzinom vor. Hinsichtlich Vorbehandlungen und Risikofaktoren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Tabelle 4: Vorbehandlung und Risikofaktoren beim Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
Radio/ Chemotherapie	3 (3%)	0	0	3 (2%)	n.s.
Vor- OP Pankreas*	2 (2%)	0	0	2 (2%)	n.s.
Sonstige Vor- OP abdominell**	37 (38%)	10 (48%)	4 (40%)	51 (40%)	n.s.
Nikotinabusus	33 (34%)	7 (33%)	5 (50%)	45 (35%)	n.s.
Alkoholabusus	12 (12%)	5 (24%)	2 (20%)	19 (15%)	n.s.

* Linksresektion, Pankreatikozystjejunostomie ** Appendektomie, Cholezystektomie, Magenteilresektion, Papillexzision, Hysterektomie, Sectio, Rektumresektion, (Hemi-)Colectomie, Sigmaresektion, Hernien-OP

Das Spektrum der klinischen Symptome im Gesamtkollektiv sowie in den einzelnen Tumorentitäten ist in Tabelle 5 dargestellt. Ein häufiges Symptom in allen drei Gruppen waren Schmerzen, wobei das Spektrum von leichten postprandialen Beschwerden bis zu stärksten nahrungsunabhängigen Oberbauchschmerzen reichte. In der Gruppe der Pankreaskarzinompatienten waren Schmerzen das führende Symptom und traten

signifikant häufiger auf als bei den Gallengangs- und Papillenkarzinompatienten. In allen drei Gruppen betrug die Dauer von Erstmanifestation der Schmerzen bis zur Diagnosestellung im Median 8 Wochen, wobei einzelne Patienten aus der Pankreaskarzinomgruppe eine Schmerzanamnese von bis zu 2 Jahren angaben. Leitsymptome bei den Gallengangskarzinompatienten waren ein Ikterus mit einer Erhöhung des Gesamtbilirubins über 34 µmol/l und Cholangitis, welche bei 86% respektive 67% aller Patienten und somit signifikant häufiger als bei den beiden anderen Tumorentitäten auftraten. Etwa die Hälfte aller Patienten klagte über eine ungewollte Gewichtsabnahme in der Zeit vor der Klinikaufnahme, wobei die Patienten im Median 8 kg (2-20) verloren. Weitere seltene unspezifische Symptome waren Diarrhoen, gastrointestinale Blutungen, Ileus und das Auftreten einer Koagulopathie.

Tabelle 5: Klinische Symptome bei Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
Schmerzen	70 (72%)	9 (43%)*	3 (30%)*	82 (64%)	0,007
Schmerzdauer (Wochen) Median	8 (2-104)	8 (4-16)	8 (3-10)	8 (2-104)	n.s.
Ikterus	54 (56%)	18 (86%)**	6 (60%)	78 (61%)	< 0,04
Cholangitis	31 (32%)	14 (67%***)	6 (60%)	51 (40%)	0,005
Gewichtsverlust (kg) Median	8 (2-20)	6 (2-20)	4,5 (4-5)	7 (2-20)	n.s.

* Pankreas-Ca vs. GG-Ca und Papillen-Ca ** GG-Ca vs. Pankreas- und Papillen-Ca *** GG-Ca vs. Pankreas- und Papillen-Ca

3.2 Perioperatives Risiko

Die Einschätzung des perioperativen Risikos der Patienten erfolgte gemäß der bereits beschriebenen ASA-Klassifikation. Die Verteilung war dabei innerhalb der drei Tumorentitäten vergleichbar und ohne signifikanten Unterschied.

Fast alle Patienten hatten vorbestehende systemische Erkrankungen und wurden von den behandelnden Anästhesisten den Gruppen ASA 2 und 3 zugeteilt.

Tabelle 6: ASA-Einteilung bei Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 88)*	Gallengangs- karzinom (n = 20)*	Papillen- karzinom (n = 8)*	Gesamt (n = 116)*	P
ASA 1	2 (2%)	0	0	2 (2%)	n.s.
ASA 2	46 (52%)	12 (60%)	5 (63%)	63 (54%)	n.s.
ASA 3	40 (45%)	8 (40%)	3 (38%)	51 (44%)	n.s.
ASA 4	0	0	0	0	

*bei einem Teil der Patienten war keine ASA-Klassifikation im Anästhesieprotokoll vermerkt

Auch hinsichtlich ihrer internistischen Vorerkrankungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen, wie Tabelle 6 zeigt.

In allen drei Gruppen waren kardiale Vorerkrankungen die am häufigsten genannten internistischen Risikofaktoren. In den meisten Fällen lag eine arterielle Hypertonie vor. Weitere Risikofaktoren waren KHK, Klappenstenosen und –insuffizienzen, Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen. An zweiter Stelle der Vorerkrankungen stand ein vorbestehender Diabetes mellitus. Seltener lagen pulmonale Erkrankungen vor. Meist handelte es sich dabei um eine COPD oder ein Asthma bronchiale. Weitere seltenere Vorerkrankungen waren eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, hepatische Vorerkrankungen wie Steatosis hepatis oder Leberzirrhose, Hypo-/Hyperthyreosen, Adipositas und Hyperlipoproteinämie.

Lediglich bei Betrachtung der renalen Vorerkrankungen zeigt sich ein Überwiegen in der Gruppe der Gallengangskarzinome, welches im Vergleich mit der Gruppe der Pankreaskarzinome statistische Signifikanz erreicht.

Tabelle 7: Risikofaktoren bei Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

Risikofaktoren	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
Kardial	66 (68%)	17 (81%)	7 (70%)	90 (70%)	n.s.
Pulmonal	11 (11%)	2 (10%)	2 (20%)	15 (12%)	n.s.
Renal	6 (6%)*	6 (29%)*	2 (20%)	14 (11%)	0,008
Hepatisch	8 (8%)	4 (19%)	2 (20%)	14 (11%)	n.s.
pAVK	4 (4%)	2 (10%)	1 (10%)	7 (5%)	n.s.
DM	34 (35%)	8 (38%)	2 (20%)	44 (34%)	n.s.

Pankreas-Ca vs. GG-Ca p=0,008

3.3 Präoperative Diagnostik

Tabelle 8: Befunde der CT-Abdomen bei Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
CT durchgeführt	85 (88%)	18 (86%)	9 (90%)	112 (88%)	n.s.
Tumor	62 (73%)*	6 (18%)*	3 (33%)	71 (63%)	0,001
Kaput	54 (87%)	2 (33%)	0 (0%)	56 (79%)	
Korpus	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	
Kauda	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)	
Proc. uncinatus	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	
Papilla Vateri	1 (2%)	3 (50%)	3 (100%)	7 (10%)	
Gallengang	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (1%)	
Cholestase	26 (31%)**	12 (67%)**	5 (56%)	43 (38%)	< 0,02
LK-Befall	17 (20%)	4 (22%)	4 (40%)	25 (22%)	n.s.
Infiltration VMS/VP	1 (1%)	0	0	1 (1%)	n.s.
Lebermetastasen (V.a.)	3 (4%)	1 (6%)	0	4 (4%)	n.s.

* Pankreas-Ca vs. GG-Ca p=0,001 ** Pankreas-Ca vs. GG-Ca p=0,006

Die Ergebnisse der präoperativen CT-Diagnostik des Abdomens sind in Tabelle 8 zusammengefasst. In allen drei Gruppen wurde bei annähernd 90% aller Patienten eine

CT des Abdomens durchgeführt. Eine tumoröse Raumforderung kam bei 73% der Pankreaskarzinompatienten und damit signifikant häufiger als in den anderen Gruppen zur Abbildung. Die mit Abstand häufigste Tumorlokalisation war dabei mit fast 90% der Pankreaskopf. Die restlichen 10 % verteilten sich auf den Korpus (3%), die Kauda (5%) und den Processus uncinatus (2%). In den Gruppen der Gallengangs- und Papillenkarzinompatienten zeigte die CT-Untersuchung lediglich in 18% bzw. 33% eine tumoröse Raumforderung. Der häufigste Befund bei den Gallengangs- und Papillenkarzinomen war eine Cholestase, welche sich bei 67% bzw. 56% zeigte. Damit lag eine Cholestase bei Gallengangskarzinomen signifikant häufiger vor als bei Pankreaskarzinomen. Auch bei den Papillenkarzinomen zeigte sich tendenziell häufiger eine Cholestase als bei Pankreaskarzinomen, dies war jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 9: Befunde der MRT-Abdomen bei Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
MRT durchgeführt	30 (31%)	8 (38%)	1 (10%)	39 (30%)	n.s.
Tumor	19 (63%)	4 (50%)	0 (0%)	23 (59%)	n.s.
Kaput	13 (68%)	2 (50%)	---	15 (65%)	
Korpus	1 (5%)	0 (0%)	---	1 (4%)	
Kauda	1 (5%)	0 (0%)	---	1 (4%)	
Proc. uncinatus	1 (5%)	0 (0%)	---	1 (4%)	
Papilla vateri	1 (5%)	2 (50%)	---	3 (13%)	
Gallengang	1 (5%)	0 (0%)	---	1 (4%)	
Cholestase	5 (17%)	3 (38%)	1 (100%)	9 (23%)	n.s.
LK-Befall	4 (13%)	1 (13%)	0	5 (13%)	n.s.
Infiltration VMS/VP	0	0	0	0	
Lebermetastasen (V.a.)	2 (7%)	0	0	2 (5%)	n.s.

Eine MRT des Abdomens wurde deutlich seltener als diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf eine pankreatobiliäre Raumforderung durchgeführt. (Tabelle 9). Hinsichtlich der Darstellung von tumorösen Raumforderungen, einer Cholestase,

Lymphknotenbefall, Gefäßinfiltration oder hepatischen Metastasen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorentitäten.

Mit 90% der Patienten wurde in der Gruppe der Gallengangskarzinome signifikant häufiger eine ERCP durchgeführt als in der Pankreaskarzinomgruppe (46%). Auch in der Papillenkarzinomgruppe erhielt mit 80% ein Großteil der Patienten präoperativ eine ERCP, dies war jedoch nicht statistisch signifikant im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen.

Tabelle 10: Befunde der ERCP bei Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
ERCP durchgeführt	45 (46%)*	19 (90%)*	8 (80%)	72 (56%)	0,0003
Stenose D.pancreaticus	11 (24%)	1 (5%)	3 (38%)	15 (21%)	n.s.
Stenose D.choledochus	41 (91%)	16 (84%)	7 (88%)	64 (89%)	n.s.
EPT	15 (33%)	4 (21%)	1 (13%)	20 (28%)	n.s.
Stent	31 (69%)**	11 (58%)	2 (25%)**	44 (61%)	< 0,05
Sonstiges	2 (4%)	2 (11%)	3 (38%)	7 (10%)	

* Pankreas-Ca vs. GG-Ca p=0,0003 ** Pankreas-Ca vs. Papillen-Ca p<0,05

Am häufigsten fand sich in allen drei Gruppen eine Stenose des Ductus choledochus, seltener auch des Ductus pancreaticus. Eine endoskopische Papillotomie (EPT) zur Therapie einer Abflussstörung wurde in allen drei Gruppen bei maximal einem Drittel der Patienten durchgeführt. Die endoskopische Einlage eines Stents erfolgte am häufigsten (69%) in der Gruppe der Pankreaskarzinome gefolgt von den Gallengangs- (58%) und Papillenkarzinomen (25%), wobei der Unterschied zwischen Pankreas- und Papillenkarzinomen statistische Signifikanz erreichte.

Die Befunde der Endosonographie im Gesamt- sowie den Einzelkollektiven zeigt Tabelle 11.

Hinsichtlich der Häufigkeit der Durchführung einer Endosonografie als diagnostisches Verfahren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Die Verteilung der Tumorstadien stellte sich ähnlich dar, wobei T3 in allen Gruppen das am häufigsten diagnostizierte Stadium war. In etwa zwei Dritteln aller Untersuchungen konnte kein lokaler Lymphknotenbefall nachgewiesen werden.

Tabelle 11: Befunde der Endosonografie (EUS) bei Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
EUS	71 (73%)	16 (76%)	9 (90%)	96 (75%)	n.s.
T1	4 (6%)	1 (6%)	1 (11%)	6 (5%)	n.s.
T2	16 (23%)	1 (6%)	2 (22%)	19 (15%)	n.s.
T3	41 (58%)	10 (63%)	4 (44%)	55 (43%)	n.s.
T4	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	n.s.
N0	41 (58%)	11 (69%)	5 (56%)	56 (44%)	n.s.
N+	22 (31%)	2 (13%)	2 (22%)	26 (20%)	

3.4 Operative Therapie

Die Art der Resektion mit den wesentlichen intraoperativen Details wie OP-Zeit, Blutverlust und Transfusionsbedürftigkeit für die Patientengruppe mit Pankreaskarzinom sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (pp-Whipple) war dabei das am häufigsten angewandte operative Verfahren bei 66 Patienten mit Karzinomen im Bereich des Pankreaskopfes. In 15 Fällen wurde bei Karzinomen dieser Lokalisation eine klassische Whipple-OP durchgeführt.

Tabelle 12: Allgemeine OP-Daten zum Pankreaskarzinom

	pp-Whipple (n = 66)	klass. Whipple (n = 15)	Linksresektion (n = 8)	Pankreatektomie (n = 7)	Segment- resektion (n = 1)	P
OP - Dauer (Median) in min	310* (214-640)	514* (308-630)	215 (165-450)	403 (330-497)	470	p<0,0001
Blutverlust (Median) in ml	500** (200-1600)	1000 (400-1500)	300 (300-1700)	1350** (900-2500)	f.A.	p=0,005
EKs	17(26%)	6 (40%)	3 (38%)	4 (57%)	f.A.	p=n.s.
FFPs	2 (3%)	5(33%)*	2 (25%)	4 (57%)*	f.A.	p=0,001
TKs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	f.A.	

* pp vs. klass. Whipple p<0,0001 ** pp Whipple vs. Pankreatektomie p=0,005 ***pp vs. klass. Whipple p=0,002 **** pp vs. klass. Whipple p=0,001

Die Pankreaslinksresektion war die OP der Wahl für Karzinome im Bereich des Pankreasschwanzes und wurde in 8 Fällen durchgeführt. Bei 7 Patienten war aufgrund der Tumorausdehnung eine totale Pankreatektomie notwendig. In der Gruppe der Gallengangskarzinome erfolgte die Tumorresektion in 16 Fällen in Form einer pp-Whipple Operation.

Tabelle 13: Allgemeine OP-Daten zum Gallengangskarzinom und Pailenkarzinom

	Gallengangskarzinom		Papillenkarzinom	
	pp Whipple (n = 16)	klass. Whipple (n = 5)	pp Whipple (n = 10)	p
OP-Dauer (Median) in Minuten	265 (223-527)	525 (470-890)	346 (250-475)	n.s.
Blutverlust (Median) in ml	650 (400-800)	800 (800-800)	1000 (700-2000)	n.s.
EKs*	6 (38%)	3 (60%)	3 (30%)	n.s.
FFPs*	1 (6%)	1 (20%)	1 (10%)	n.s.
TKs*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

* Anzahl der Konzentrate

Bei allen 10 Patienten, die aufgrund eines Papillenkarzinoms behandelt wurden, wurde eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie durchgeführt (Tabelle 13). Bei

einigen Patienten war aufgrund Tumorbefalls anderer Organe eine Erweiterung der Operation über das übliche Resektionsausmaß hinaus erforderlich (Tabelle 15).

Tabelle 14: Resektion sonstiger Strukturen beim Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
Lymphknotenresektion +					
Station 1	33 (34%)	8 (38%)	1 (10%)	42 (33%)	n.s.
Station 1+2	60 (62%)	13 (62%)	7 (70%)	80 (63%)	n.s.
LK untersucht	13 (1-48) *	10 (3-26) *	10 (4-15)	12 (1-48)	0,02
LK positiv	2 (0-12)	0 (0-5)	1 (0-3)	1 (0-12)	n.s.
Leberteileresektion	7 (7%)	1 (5%)	0 (0%)	8 (6%)	n.s.
Resektion VP	7 (7%)	1 (5%)	0 (0%)	8 (6%)	n.s.
Resektion AMS	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	n.s.
Nebenniere links	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	n.s.
Nebenniere rechts	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	n.s.

* Pankreas-Ca vs. GG-Ca $p=0,02$ + für vier Patienten mit Pankreaskarzinom bzw. 2 mit Papillenkarzinom war im OP-Bericht das Ausmaß der LK-Resektion nicht verzeichnet

Bei den Pankreaskarzinomen wurden bei 34% der Patienten Lymphknoten des Kompartiments I (standard Lymphadenektomie) und bei 62% der Kompartimente I+II (erweiterte Lymphadenektomie) disseziert. Im Median waren 2 von 13 untersuchten Lymphknoten positiv. In der Gruppe der Gallengangskarzinome wurde bei 38% der Patienten eine Lymphknotendissektion des Kompartiments I und bei 62% der Kompartimente I+II durchgeführt. Von 10 untersuchten Lymphknoten war im Median keiner positiv. Bei einem Papillenkarzinompatienten wurde das Kompartiment I und bei 7 Patienten die Kompartimente I+II disseziert. Im Median wurden 10 Lymphknoten untersucht, von denen einer positiv war. Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten war sehr unterschiedlich und variierte zwischen 1 und 48 zwischen den verschiedenen Patienten.

3.5 Histologie

Tabelle 15: Pathologische Charakteristika aller Tumorentitäten nach R0- und R0-Resektion

	Pankreas- karzinom (n = 94) ⁺	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 125) ⁺	P
T – Stadium					
1/2 *	3 (3%)	4 (19%)	7 (70%)	14	<0,0001
3 *	89 (95%)	14 (67%)	1 (10%)	104	
4 *	2 (2%)	3 (14%)	2 (20%)	7	
N – Stadium					
1	67 (71%)	10 (48%)	6 (60%)	83	n.s.
Grading					
GI	12 (13%)	1 (5%)	1 (10%)	14	n.s.
GII	46 (49%)	8 (38%)	5 (50%)	59	
GIII	36 (38%)	12 (57%)	4 (40%)	52	
R-Stadium					
R0 °	45 (48%)	15 (71%)	8 (80%)	68	< 0,04
R1°	48 (51%)	6 (29%)	2 (20%)	56	
Retroperitoneal	44	2	2	48	n.s.
Transsektional					
Pankreas	13	1	-	14	n.s.
Gallengang	-	4	-	4	<0,0001
Duodenum	3	1	-	4	n.s.
Rx	1 (1%)	-	-	1	
Anzahl R1-Lokalisationen					
1 Lokalisation	37	4	2	43	
2 Lokalisationen	12	2	-	14	
Ausbreitungsmuster					
lymphatische Infiltration	51 (54%) [4]	13 (62%)	5(50%) [2]	70 [6]	n.s.
venöse Infiltration	19 (20%) [3]	6 (29%)	2 (20%) [2]	27 [5]	n.s.
perineurale Infiltration *	78 (83%) [2]	12 (57%)	1 (10%) [2]	30 [4]	<0,0001

⁺ 3 Patienten mit R2-Resektion wurden aus der Analyse ausgeschlossen * Pankreas-Ca vs. Papillen-Ca vs. GG-Ca p<0,0001 ° p<0,04

Zur genauen histopathologischen Differenzierung wurden alle Resektate durch das Pathologische Institut der Universität Rostock untersucht. Alle 128 Karzinome der verschiedenen Entitäten waren Adenokarzinome. In der Gruppe der Pankreaskarzinome handelte es sich mit 96% fast ausschließlich um duktales Adenokarzinome. Lediglich zwei Karzinome wiesen ein tubuläres und ein Karzinom ein papillär-muzinöses Wachstumsmuster auf. Bei einem Patienten fehlte eine genauere Differenzierung.

Bei den Gallengangskarzinomen wies die Hälfte ein duktales Wachstumsmuster auf. Bei 4 Patienten lag keine genauere Differenzierung vor. Die restlichen 30% verteilten sich auf tubulopapilläre (2, 10%), polypöse (2, 10%), polypös-tubuläre (1, 5%) und entdifferenzierte Karzinome (1, 5%). Bei den Papillenkarzinomen waren zwei (20%) duktal und eines (10%) duktal-muzinös. Ein tubulopapilläres und ein tubulovillöses Wachstumsmuster lagen bei 3 bzw. einem Patienten vor. Drei Adenokarzinome waren nicht weiter klassifiziert. In einem Papillenkarzinom waren noch Reste eines tubulovillösen Adenoms mit Übergang in ein invasives Adenokarzinom zu finden.

Für insgesamt 128 Patienten nach R0- bzw. R1-Resektion erfolgte eine Analyse der histopathologischen Charakteristika wie pTNM-Status, Grading und Untersuchung des Ausbreitungsmusters. Drei Patienten nach R2-Resektion wurden ausgeschlossen, so dass insgesamt 125 Patienten in die Analyse einbezogen wurden. Bei einem Patienten zeigte sich in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung ein R1-Status. Dieser konnte im abschließenden Pathologiebefund nicht bestätigt werden. In der folgenden Analyse wird dieser Patient als R1-reseziert klassifiziert.

In der Gruppe der Pankreaskarzinome befand sich mit 97% die Mehrheit der Patienten in den fortgeschrittenen Tumorstadien T3 bzw. T4. Bei den Gallengangskarzinomen wurden etwa 80% der Karzinome als T3/4 klassifiziert. Deutlich anders stellte sich die Situation in der Gruppe der Papillenkarzinome dar. Hier befanden sich 70% der Patienten in den frühen Stadien T1 und T2. Hinsichtlich Lymphknotenbefall sowie Differenzierungsgrad der Karzinome zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Tumorentitäten. Mit etwas mehr als der Hälfte aller Patienten lag in der Gruppe der Pankreaskarzinome signifikant häufiger ein R1-Status vor als in den anderen Gruppen. Am häufigsten betroffen war dabei der retroperitoneale Absetzungsrand gefolgt vom pankreatischen und duodenalen Resektionsrand. Bei 12 Patienten wurden an zwei verschiedenen Lokalisationen mikroskopische Tumorreste gefunden. In der Gallengangskarzinomgruppe lag bei knapp 30% eine R1-Resektion vor. Am häufigsten

war dabei der Absetzungsrand am Gallengang befallen. Seltener Lokalisationen waren das Retroperitoneum sowie der Resektionsrand am Pankreas und Duodenum. Bei den Papillenkarzinomen wurde bei 2 von 10 Patienten ein R1-Status erzielt, wobei in beiden Fällen das Retroperitoneum die einzige Lokalisation war.

Tabelle 16: Pathologische Eigenschaften unterteilt nach Resektionsstatus für 125 Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinomen

		R1 (n = 57)*	R0 (n = 68)	P
pT-Stadium	1+2	1 (2%)	13 (19%)	<0,005
	3	51 (89%)	53 (78%)	
	4	5 (9%)	2 (3%)	
Grading	GI	7 (12%)	7 (10%)	n.s.
	GII	24 (42%)	35 (52%)	
	GIII	26 (46%)	26 (38%)	
pN-Staus	N1	41 (72%)	42 (72%)	n.s.
Lymphatische Infiltration	L0	21 (37%)	29 (43%)	n.s.
	L1	33 (58%)	36 (53%)	
	Lx	3	3	
Venöse Infiltration	V0	40 (70%)	53 (78%)	n.s.
	V1	15 (26%)	12 (18%)	
	Vx	2	3	
Perineurale Infiltration	Ne0	5 (9%)	25 (37%)	<0,0006
	Ne1	50 (88%)	41 (60%)	
	Nex	2	2	
Gefäßresektion	Ja	12 (20%)	1 (1%)	<0,002
Chemotherapie	Ja	34 (60%)	32 (47%)	n.s.
	Nein	5 (9%)	16 (24%)	
	k.A.	18 (30%)	20 (29%)	

* 1 Patient mit R1-Klassifikation nach Schnellschnitt (Pankreas-Ca) und Rx nach histopathologischer Aufarbeitung wurde als R1 klassifiziert k.A.=keine Angaben

Bei der Analyse des Ausbreitungsmusters der Karzinome wurde bei den Pankreaskarzinomen signifikant häufiger als in beiden anderen Gruppen eine perineurale Infiltration gefunden.

Tabelle 17: Biologische und pathologische Eigenschaften unterteilt nach Resektionsstatus für 94 Patienten mit Pankreaskarzinom

		R1 (n = 49)*	R0 (n = 45)	P
Alter (Median)		69 (41-82)	66 (45-84)	n.s.
Geschlecht	männlich	32 (65%)	17 (38%)	n.s.
	weiblich	17 (35%)	28 (62%)	n.s.
pT-Stadium	1+2	0	3 (7%)	<0,02
	3	47 (96%)	42 (93%)	
	4	2 (4%)	0	
Grading	GI	6 (12%)	6 (13%)	n.s.
	GII	23 (47%)	23 (51%)	
	GIII	20 (41%)	16 (36%)	
pN-Staus	N1	36 (73%)	31 (69%)	n.s.
Lymphatische Infiltration	L0	20 (41%)	19 (42%)	n.s.
	L1	26 (53%)	25 (56%)	
	Lx	3	1	
Venöse Infiltration	V0	36 (73%)	36 (80%)	n.s.
	V1	11 (22%)	8 (18%)	
	Vx	2	1	
Perineurale Infiltration	Ne0	4 (8%)	10 (22%)	n.s.
	Ne1	43 (88%)	35 (78%)	<0,09
	Nex	2	0	
Gefäßresektion	Ja	11 (22%)	1 (2%)	<0,003
Chemotherapie	Ja	27 (55%)	24 (47%)	n.s.
	Nein	5 (10)	11 (24%)	
	k.A.	17 (35%)	10 (29%)	

* 1 Patient mit R1-Klassifikation nach Schnellschnitt (Pankreas-Ca) und Rx nach histopathologischer Aufarbeitung wurde als R1 klassifiziert k.A.=keine Angaben

Auch zwischen den Gallengangs- und Papillenkarzinomen zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der perineuralen Infiltration von Karzinomzellen. Ein venöses bzw. lymphatisches Infiltrationsmuster trat etwa vergleichbar häufig bei den drei Tumorentitäten auf.

Bei der Betrachtung der 125 Patienten der drei Tumorentitäten getrennt nach Resektionsstatus zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der biologischen Parameter Alter und Geschlecht. Die R1-resezierten Patienten befanden sich signifikant häufiger in den fortgeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 und zeigten ein perineurales Infiltrationsmuster. Auch eine Gefäßresektion musste signifikant häufiger durchgeführt werden. Hinsichtlich der übrigen pathologischen Eigenschaften wie Lymphknotenbefall, Differenzierungsgrad der Karzinome, lymphatischer sowie venöser Infiltration zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.6 Begleitende Therapie

Tabelle 18 zeigt die begleitende Therapie aller Patienten nach onkologischer Resektion. Es gab dabei, bis auf eine Ausnahme, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Tumorentitäten.

Alle 128 Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom wurden postoperativ mindestens 24 Stunden auf der Intensivstation behandelt. Im Median betrug die Dauer der Intensivbehandlung bei allen Patienten 4 Tage, wobei die Behandlung in einigen Fällen mehrere Wochen, in einem Fall sogar 92 Tage dauerte. Eine Beatmungsdauer >12 Stunden nach Beendigung der chirurgischen Maßnahmen war im Gesamtkollektiv bei weniger als einem Viertel der Patienten notwendig, etwas mehr als ein Drittel der Patienten benötigte die Gabe von Katecholaminen während des Intensivaufenthalts. In einigen wenigen Fällen war eine kontinuierliche oder intermittierende Hämodialyse/Hämodiafiltration notwendig. Die Einlage einer Triluminalsonde erfolgte routinemäßig intraoperativ bei allen Patienten, ausgenommen 6 Patienten aus der Pankreaskarzinomgruppe, und verblieb im Median 7 Tage (1-70). Die meisten Patienten erhielten einen Periduralkatheter zur postoperativen Schmerztherapie.

Tabelle 18: Begleittherapie beim Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
SLD (Median, Range)	18 (7-92)	20 (13-45)	17 (12-30)	18 (7-92)	n.s.
ITS-Dauer/Tage (Median, Range)	4 (1-58)	4 (3-19)	4 (2-28)	4 (1-58)	n.s.
Beatmung	12 (12%)	5 (24%)	1 (10%)	18 (14%)	n.s.
Dauer/Tage (Median, Range)	2 (1-41)	2 (1-2)	23	2 (1-41)	n.s.
Katecholamine	37 (38%)	6 (29%)	4 (40%)	47 (37%)	n.s.
Dauer/Tage (Median, Range)	3 (1-41)	3 (1-4)	4 (2-24)	3 (1-41)	n.s.
Dialyse/Hämofiltration	4 (4%)	0 (0%)	1 (10%)	5 (4%)	n.s.
Dauer/Tage (Median, Range)	35 (30-39)	0	6	30 (6-39)	n.s.
Magensonde	91 (94%)	21 (100%)	10 (100%)	122 (95%)	n.s.
Dauer/Tage (Median, Range)	7 (2-70)	7 (2-17)	7 (1-14)	7 (1-70)	n.s.
MS ex POD	6 (1-79)	6 (1-19)	6 (0-16)	6 (0-79)	
Periduralkatheter	86 (89%)	20 (95%)	10 (100%)	116 (91%)	n.s.
Dauer/Tage (Median, Range)	7 (1-16)	7 (4-11)	6 (3-9)	7 (1-16)	n.s.
Antibiotika	66 (68%)	19 (90%)	9 (90%)	94 (73%)	n.s.
Dauer/Tage (Median, Range)	7 (1-34)	12 (3-43)	9 (3-27)	9 (1-43)	n.s.
Octreotid	79 (81%)	21 (100%)	10 (100%)	110 (86%)	<0,05
Dauer/Tage (Median, Range)	7 (5-13)	7 (7-24)	7 (7-8)	7 (5-24)	n.s.
EK	51 (53%)	12 (57%)	4 (40%)	67 (52%)	n.s.
Anzahl (Median, Range)	2 (1-25)	4 (1-13)	6 (2-13)	3 (1-25)	n.s.
FFP	24 (25%)	4 (19%)	2 (20%)	30 (23%)	n.s.
Anzahl (Median, Range)	4 (2-14)	4 (2-8)	8 (7-9)	4 (2-14)	n.s.
TK	1 (1%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (2%)	n.s.
Anzahl (Median, Range)	1	0	1	1	n.s.
Gerinnungsfaktoren*	3 (3%)	1 (5%)	1 (10%)	5 (4%)	n.s.
Anzahl (Median, Range)	2 (1-7)	2	1	2 (1-7)	n.s.

SLD=stationäre Liegedauer * Antithrombin 3, Fibrinogen, Faktor 13, Prothrombin

Bei etwa drei Viertel der Patienten erfolgte postoperativ die Gabe von Antibiotika. Bei circa der Hälfte der Patienten war die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich und ein Viertel der Patienten erhielt Fresh Frozen Plasma (FFP). Seltener wurden

Thrombozytenkonzentrate und Gerinnungsfaktoren verabreicht. Alle Patienten aus der Gallengangskarzinom- und Papillenkarzinomgruppe erhielten postoperativ im Median für 7 Tage Sandostatin-Analoga. Bei den Pankreaskarzinompatienten erfolgte eine Sandostatingabe nur bei 81% der Patienten und damit signifikant seltener. Die Anordnung kein Sandostatin zu geben wurde durch den Operateur getroffen und im OP-Bericht vermerkt.

3.7 Komplikationen

Eine Aufstellung der postoperativ aufgetretenen chirurgischen und allgemeinen Komplikationen nach onkologischer Resektion von Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom findet sich in Tabelle 19. Die Häufigkeit der Komplikationen sowie die Krankenhausmortalität und Häufigkeit einer Relaparotomie war dabei vergleichbar in allen drei Gruppen und ohne signifikante Unterschiede.

Die häufigste chirurgische Komplikation war dabei eine Pankreasfistel unterschiedlichen Schweregrads. Seltener traten Magenentleerungsstörungen, Blutungen, Wundinfekte sowie Insuffizienzen der Gallenganganastomose sowie der gastrointestinalen Anastomose auf.

Die häufigsten allgemeinen Komplikationen waren pulmonale Insuffizienzen sowie ein Schock unterschiedlicher Ursachen. Weitere seltenere Komplikationen waren Pneumonie, Niereninsuffizienz, Sepsis und Multiorganversagen.

Die Krankenhausmortalität aller 128 Patienten lag bei 5% und eine Relaparotomie war bei 13% erforderlich (Tabelle 19).

Tabelle 19: Chirurgische und allgemeine postoperative Komplikationen beim Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 97)	Gallengangs- karzinom (n = 21)	Papillen- karzinom (n = 10)	Gesamt (n = 128)	P
Keine Komplikationen	29 (30%)	6 (29%)	1 (10%)	36 (28%)	n.s.
Chirurg. Komplikationen	40 (41%)	6 (29%)	7 (70%)	53 (41%)	n.s.
Pankreasfistel	15 (15%)	5 (24%)	4 (40%)	24 (19%)	n.s.
Grad A	8 (8%)	2 (6%)	2 (20%)	12 (9%)	n.s.
Grad B	2 (2%)	3 (14%)	1 (10%)	6 (5%)	n.s.
Grad C	5 (5%)	0	1 (10%)	6 (5%)	n.s.
GED	8 (8%)	1 (5%)	2 (20%)	11 (9%)	n.s.
Anastomoseninsuffizienz*	5 (5%)	1 (5%)	1 (10%)	7 (5%)	n.s.
Blutung	7 (7%)	1 (5%)	0	8 (6%)	n.s.
Wundinfekt	9 (9%)	2 (10%)	2 (20%)	13 (10%)	n.s.
Allg. Komplikationen	55 (57%)	13 (62%)	4 (40%)	72 (56%)	n.s.
Pulmonale Insuffizienz	13 (13%)	5 (24%)	1 (10%)	19 (15%)	n.s.
Schock	38 (39%)	6 (29%)	4 (40%)	48 (38%)	n.s.
Arrhythmie	3 (3%)	1 (5%)	1 (10%)	5 (4%)	n.s.
Pneumonie	6 (6%)	3 (14%)	1 (10%)	10 (8%)	n.s.
Renale Insuffizienz	4 (4%)	0	1 (10%)	5 (4%)	n.s.
Sepsis	5 (5%)	0	1 (10%)	6 (5%)	n.s.
MODS	3 (3%)	0	1 (10%)	4 (3%)	n.s.
Krankenhausletalität	6 (6%)	0	1 (10%)	7 (5%)	n.s.
30-Tage-Letalität	2 (2%)	0	1 (1%)	3 (2%)	n.s.
Re-Laparotomie	15 (15%)	1 (5%)	1 (10%)	17 (13%)	n.s.

* Insuffizienz der Gallenganganastomose und/oder der gastrointestinalen Anastomose

3.8 Langzeit Follow-Up

3.8.1 Nachbefragungshäufigkeit und –zeitraum

Für 120 von 128 Patienten ließen sich Daten zum weiteren Krankheitsverlauf erheben. Drei R2-resezierte Patienten wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, so dass 117 Patienten verblieben. In einem Großteil der Fälle (46%) stammen die Informationen vom jeweiligen Hausarzt des Patienten. In 17% der Fälle konnten die Patienten selbst sowie in 23% nahe Angehörige befragt werden. Bei 16 Patienten (14%) wurden die Daten anhand des Krebsregisters der Universität Rostock erhoben. Im Median erfolgte das Follow-Up 47 Monate nach Erstoperation (8,5-95 Monate).

3.8.2 Adjuvante Therapie und erneute Krankenhausbehandlung

Tabelle 20a: Begleitende Therapie und Rezidive bei 117 Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 88)	Gallengangs- karzinom (n = 20)	Papillen- karzinom (n = 9)	Gesamt (n = 117)	P
Chemotherapie*	49 (55,7%)	8 (40%)	6 (66,7%)	63	n.s.
Chemotherapie komplett*	37 (75,5%)	5 (62,5%)	5 (55,6%)	47	n.s.
Krankenhausbehandlung	34 (38,6%)	5 (25%)	2 (22,2%)	41	n.s.
Erneute Operation	3 (3,4%)	0	1 (11,1%)	4	n.s.
Rezidiv	71 (80,7%)	11 (55%)	5 (55,6%)	87	n.s.

Aus dem Gesamtkollektiv der 117 Patienten begann etwas mehr als die Hälfte (54 %) eine adjuvante Chemotherapie. Bei 20 Patienten (17%) erfolgte keine Chemotherapie. Da bei der Mehrzahl der Patienten die postoperativen Kontrollen sowie weitere Behandlungen in peripheren Krankenhäusern sowie in onkologischen Praxen durchgeführt wurden, liegen für 30 Patienten keine gesicherten Daten über eine adjuvante Therapie vor.

Etwa drei Viertel der Patienten, die adjuvant mittels Chemotherapie behandelt wurden, erhielten einen kompletten Zyklus. Bei 13 Patienten (21%) wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen und in drei Fällen war nicht bekannt, ob die Therapie vorzeitig beendet wurde.

Eine erneute stationäre Krankenhausbehandlung nach der Erstoperation war bei 41 Patienten (35%) erforderlich. Vier dieser Patienten wurden erneut operiert, im Einzelnen handelte es sich dabei um eine Leberteileresektion bei hepatischen Metastasen, eine Relaparotomie bei Ileus und Peritonitis sowie um die Revision einer Narbenhernie. Für den vierten Patienten liegen keine Informationen über die Art der operativen Versorgung vor.

3.8.3 Berentung und Leistungsfähigkeit

Der größte Teil der Patienten (92%) war zum Zeitpunkt der Nachbefragung nicht berufstätig. Lediglich 9 Patienten begannen nach der Erstoperation wieder zu arbeiten. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war berentet, wobei es sich in ca. 80% der Fälle um Altersrente handelte. Eine Erwerbsunfähigkeitsrente erhielten 3 Patienten (5%). Zehn Patienten waren weiterhin arbeitsunfähig und ein Patient befand sich in einer Umschulungsmaßnahme.

Lediglich in etwas mehr als einem Viertel der Patienten wurden Angaben zur Leistungsfähigkeit gemacht und anhand des Karnofsky-Index bewertet. Im Median betrug der Karnofski-Index 80 (40-100).

Tabelle 20b: Begleitende Therapie und Rezidive bei 117 Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom

	Pankreas- karzinom (n = 88)	Gallengangs- karzinom (n = 20)	Papillen- karzinom (n = 9)	Gesamt (n = 117)	P
Rezidivdiagnostik					
CT	59 (83,1%)	10 (90,9%)	5 (100%)	74	n.s.
MRT	2 (2,8%)	0	0	2	n.s.
Sonografie	5 (7,0%)	2 (18,2%)	1 (20%)	8	n.s.
Aszitespunktion	3 (4,2%)	0	0	3	n.s.
Histologie sonstige	3 (4,2%)	0	0	3	n.s.
Rezidivlokalisation					
Lokalrezidiv	40 (56,3%)	5 (45,5%)	3 (60%)	48	n.s.
Lebermetastasen	37 (52,1%)	5 (45,5%)	3 (60%)	45	n.s.
Peritonealkarzinose	15 (21,1%)	0	1 (20%)	16	n.s.
Pulmonale Metastasen	2 (2,8%)	0	0	2	n.s.
Ossäre Metastasen	1 (1,4%)	0	0	1	n.s.
Cerebrale Metastasen	2 (2,8%)	0	1 (20%)	3	n.s.
LK-Metastasen	3 (4,2%)	0	0	3	n.s.
Berufstätigkeit	7 (8%)	1 (5%)	1 (11,1%)	9	n.s.
Berentung	45 (51,1%)	12 (60%)	5 (55,6%)	62	n.s.
Altersrente	36 (80%)	10 (83,3%)	3 (33,3%)	49	n.s.
EU-Rente	2 (4,4%)	1 (8,3%)	0	3	n.s.
Arbeitsunfähigkeit	8 (9,1%)	1 (5%)	1 (11,1%)	10	n.s.
Umschulung	1 (1,1%)	0	0	1	n.s.
Karnofski	21 (29,6%)	6 (30%)	5 (55,6%)	32	n.s.
	70(40-100)	80 (65-90)	90(80-100)		

* Für 30 Patienten lagen keine Daten über eine adjuvante/palliative Chemotherapie vor

3.8.4 Überlebensraten und Rezidive

Tabelle 21: Überleben, Rezidive und Chemotherapie bei 117 Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom nach R0-/R1-Resektion.

Follow-Up	R0-Resektionen n = 64	R1-Resektionen n = 53	P
Tod (gesamt)	n = 41 (64%)	n = 44 (83%)	p < 0,04
Tod (tumorassoziiert)	n = 34 (60%)	n = 44 (83%)	p < 0,02
Überlebende	n = 23 (36%)	n = 9 (17%)	p < 0,04
Überleben (gesamt)	19, 2 (1,0-84,4)	13,5 (2,1-48,2)	p < 0,001
Überleben (tumorassoziiert) *	22,0 (3,8-84,4)	13,5 (2,1-48,2)	p < 0,002
Tumorrezidiv	39 (61%)	48 (91%)	p < 0,0006
Chemotherapie +	n = 32 (50%)	n = 34 (64%)	p = n.s.

* 7 nicht-tumorassoziierte Todesfälle in der R0-Gruppe wurden aus der Analyse ausgeschlossen + für 16 Patienten in der R0- und 14 Patienten in der R1-Gruppe konnten keine Daten über eine adjuvante/palliative Chemotherapie erhoben werden

In der Analyse der Todesfälle, dem Auftreten von Rezidiven und der Applikation einer adjuvanten Chemotherapie für alle Patienten unterteilt nach R0- und R1-Resektion zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe der R0-Resektionen. Bei den Patienten nach R1-Resektion kam es signifikant häufiger zu tumorassoziierten Todesfällen. Das häufigere Auftreten von Tumorrezidiven in dieser Gruppe war sogar höchstsignifikant ($p < 0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Applikation einer adjuvanten Chemotherapie. (Tabelle 21)

Bei alleiniger Betrachtung der Subgruppe der Pankreaskarzinome zeigte sich weiterhin ein signifikant längeres tumorassoziiertes Überleben für die Gruppe der R0-Resektionen, alle anderen Parameter unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. (Tabelle 22)

Tabelle 22: Überleben, Rezidive und Chemotherapie bei 88 Pankreaskarzinompatienten nach R0-/R1-Resektion

	R0-Resektionen	R1-Resektionen	P
Follow-Up	n = 43	n = 45	
Tod (gesamt)	n = 30 (70%)	n = 36 (80%)	n.s.
Tod (tumorassoziiert)	n = 25 (66%)	n = 36 (80%)	n.s.
Überlebende	n = 13 (30%)	n = 9 (19%)	n.s.
Überleben (gesamt)	18,0 (3,8-84,8)	13,8 (2,1-48,2)	n.s.
Überleben (tumorassoziiert) *	18,6 (3,8-84,8)	13,8 (2,1-48,2)	p < 0,04
Tumorrezidiv	31 (72%)	40 (89%)	0,06
Chemotherapie +	n = 24 (56%)	n = 27 (60%)	p = n.s.

* 5 nicht-tumorassoziierte Todesfälle in der R0 Gruppe wurden aus der Analyse ausgeschlossen + für 10 Patienten in der R0- und 14 Patienten in der R1-Gruppe konnte keine Daten über eine adjuvante/palliative Chemotherapie erhoben werden

Die Analyse der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier zeigte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil der R0-resezierten Patienten verglichen mit den R1-resezierten Patienten. Dieses Ergebnis zeigt sich sowohl im Gesamtkollektiv (Abbildung 3) als auch bei der alleinigen Betrachtung der dukalen Pankreaskarzinome (Abbildung 4).

Tabelle 23 zeigt die Rezidivhäufigkeit sowie Rezidivlokalisierung aller 117 Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom nach R0- sowie R1-Resektion.

Bei den R1-Resektionen zeigte sich ein Trend zum häufigeren Auftreten lokaler Rezidive, bei den R0-Resektionen manifestierte sich das Rezidiv tendenziell häufiger in Form von Lebermetastasen. Allerdings erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Tabelle 23: Rezidive und Rezidivlokalisationen bei 117 Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und Papillenkarzinom nach R0-/R1-Resektion

	R0-Resektionen	R1-Resektionen	P
Rezidive	n = 64	n = 53	
Rezidiv	39 (61%)	48 (91%)	p < 0,0006
Rezidivlokalisation			
Lokalrezidiv	18 (46%)	30 (63%)	p = n.s.
Lebermetastasen	22 (56%)	22 (46%)	p = n.s.
Peritonealkarzinose	3 (8%)	13 (27%)	p < 0,03
Sonstige *	9 (23%)	4 (8%)	p = n.s.
f.A.	8	7	

* Sonstige beinhaltet pulmonale, cerebrale und ossäre sowie Lymphknotenmetastasen

Dies stellte sich vergleichbar bei alleiniger Betrachtung der Pankreaskarzinome dar. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Pankreaskarzinomen allein trat nach R1-Resektion signifikant häufiger eine Peritonealkarzinose auf.

Tabelle 24: Rezidive und Rezidivlokalisationen bei 88 Pankreaskarzinompatienten nach R0-/R1-Resektion

	R0-Resektionen	R1-Resektionen	P
Rezidive	n = 43	n = 45	
Rezidiv	31 (72%)	40 (89%)	p = 0,06
Rezidivlokalisation			
Lokalrezidiv	14 (45%)	26 (65%)	p = n.s.
Lebermetastasen	18 (58%)	19 (48%)	p = n.s.
Peritonealkarzinose	3 (10%)	12 (30%)	p < 0,05
Sonstige *	7 (23%)	4 (10%)	p = n.s.
f.A.	8	7	

* Sonstige beinhaltet pulmonale, cerebrale und ossäre sowie Lymphknotenmetastasen f.A.=fehlende Angaben

Abbildung 3: Kaplan-Meier Analyse des tumorassoziierten Überlebens der R0- (n = 64) und R1- (n = 53) resezierten Patienten mit Pankreas-karzinom, periampullärem und Gallengangskarzinom. Das Überleben war signifikant länger für R0-resezierten Patienten.

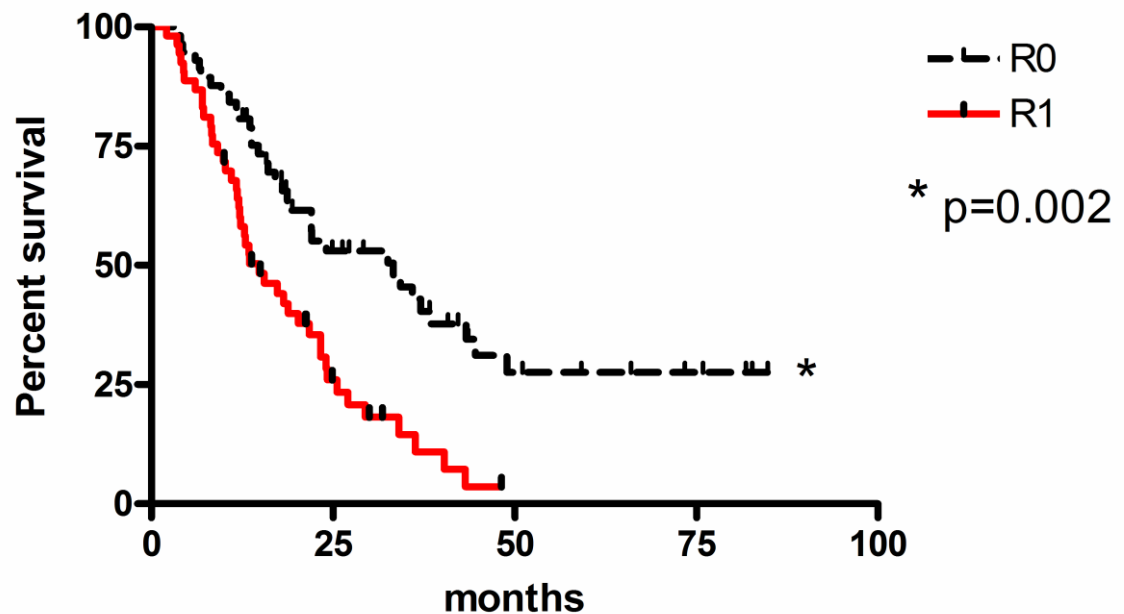
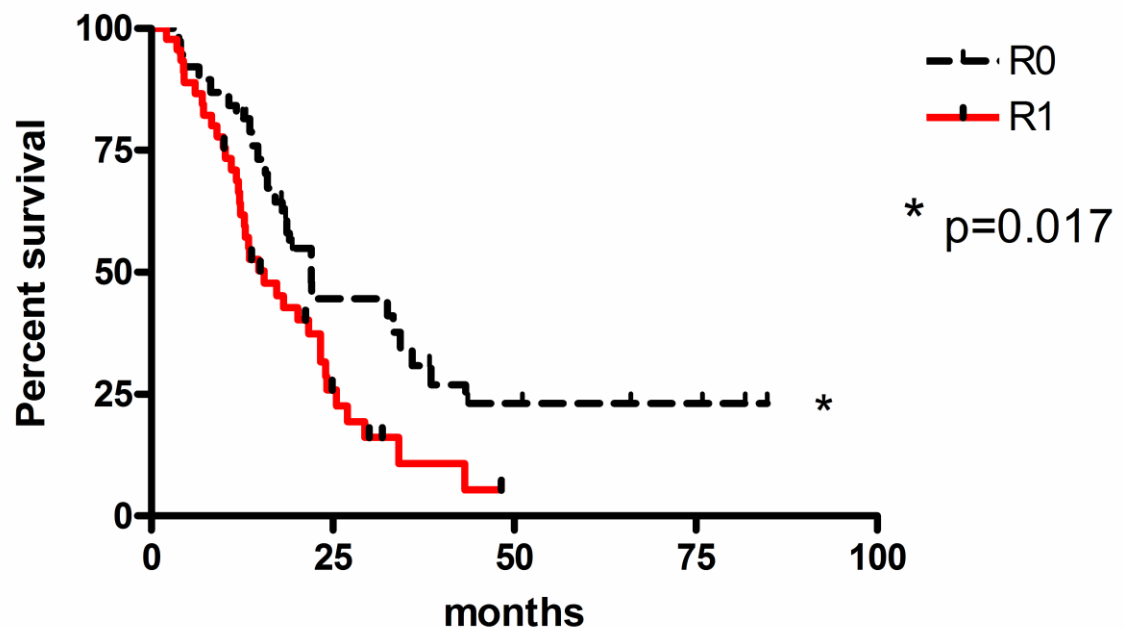


Abbildung 4: Kaplan-Meier Analyse des tumorassoziierten Überlebens der R0- (n = 43) und R1- (n = 45) resezierten Patienten mit Pankreas-karzinom. Das Überleben war signifikant länger für R0-resezierten Patienten



4 Diskussion

4.1 Biologische Daten, Ätiologie und Anamnese

Das im Gesamtkollektiv beobachtete Geschlechterverhältnis von etwa 1:1 mit einem leichten Überwiegen des männlichen Geschlechts und der Altersmedian von 66 Jahren waren vergleichbar mit den Angaben in der aktuellen Literatur.^{87,89} Auch zwischen den drei Gruppen zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich Geschlechterverteilung und Alter. Zwar gab es in der Gruppe der Papillenkarzinome eine Tendenz zum weiblichen Geschlecht und zum niedrigeren Erkrankungsalter, jedoch erreichten diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

Auch die Verteilung der Risikofaktoren Nikotin- und Alkoholabusus unterschied sich nicht signifikant voneinander. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass die Angaben zu Alkohol- und Nikotinkonsum aus dem Gespräch mit dem aufnehmenden Arzt stammen und fraglich ist, inwiefern diese der Wahrheit entsprechen. Darüber hinaus ist der Aufbau der vorliegenden Arbeit nicht dazu geeignet, Aussagen über den Einfluss von Risikofaktoren auf die Krankheitsentwicklung zu treffen.

Eine präoperative Radio-/Chemotherapie wurde nicht standardmäßig durchgeführt. Dieses Vorgehen ist konform mit den aktuellen Leitlinien der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF) zum exokrinen Pankreaskarzinom, die zurzeit außerhalb von Studien keine Indikation für eine neoadjuvante Therapie sehen.^{2,24}

Hinsichtlich der von den Patienten angegebenen Krankheitssymptome entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Angaben in der aktuellen Literatur.^{23,20} In der Gruppe der Pankreaskarzinome manifestierte sich die Erkrankung signifikant häufiger durch Schmerzen als in den anderen beiden Gruppen und die Patienten gaben häufiger einen präoperativen Gewichtsverlust an als in der Gruppe der Papillenkarzinome. Dagegen litten die Gallengangskarzinompatienten signifikant häufiger unter Ikterus und Cholangitis als die Pankreaskarzinompatienten. Dies erklärt sich durch die Lage im Pankreaskopf bzw. die Tumorausbreitung ausgehend von den Gallengängen, welche bereits frühzeitig komprimiert werden. Unter den Pankreaskarzinomen waren auch einige Pankreasschwanz- und Korpuskarzinome, welche aufgrund der anatomischen Lage

häufig nicht durch einen Ikterus auffallen. Diese Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Symptomen zeigt sich auch in der Literatur.²³

4.2 Perioperatives Risiko

Die Verteilung der Risikofaktoren in den drei Gruppen unterschied sich außer für renale Vorerkrankungen nicht signifikant.

Hinsichtlich Vorerkrankungen und perioperativen Risikofaktoren unterschied sich das Patientengut in der vorliegenden Arbeit nicht wesentlich von dem in anderen Studien.^{69,107}

4.3 Diagnostik

Eine Computertomographie des Abdomens wurde bei fast 90% aller Patienten durchgeführt und war damit, nach der Abdomensonographie, Methode der Wahl bei Verdacht auf eine Raumforderung der pankreatikobiliären Region. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik.^{2,24}

Dabei gelang der CT-morphologische Nachweis eines Tumors signifikant häufiger in der Gruppe der Pankreaskarzinome als bei den Gallengangs- und Papillenkarzinomen. Aufgrund des zumeist longitudinalen Wachstums entlang der Gallengangswand finden sich bei distalen Gallengangskarzinomen zumeist keine größeren Tumormassen und die Sensitivität von CT und MRT ist limitiert.^{27,108}

Eine ERCP wurde bei mehr als 80% der Patienten mit Gallengangs- und Papillenkarzinomen durchgeführt und damit deutlich häufiger als in der Gruppe der Pankreaskarzinome, in der sich lediglich 45% der Patienten dieser Untersuchung unterzogen. Die Rate von Stentimplantationen in der vorliegenden Arbeit war insgesamt eher niedrig. Ein Grund dafür ist im Wesentlichen das erhöhte Infektrisiko nach Pancreatikoduodenektomie bei Patienten, bei denen präoperativ eine endoskopische Galleableitung erfolgt war.^{109,110} Auch Van der Gaag et al. konnten in einer randomisierten Multicenter Studie eine signifikant höhere Komplikationsrate nach

präoperativer Gallenableitung im Vergleich zur alleinigen operativen Resektion zeigen.

111

Vergleicht man die mittels der Endosonografie präoperativ ermittelten T- und N-Stadien mit den postoperativen histopathologischen Stadien erhält man für das Pankreaskarzinom eine Trefferquote in etwa im Bereich einer Studie, bei denen die Übereinstimmung zwischen endosonografischem und chirurgischem Stadium 56% betrug¹¹², aber deutlich unter denen einer anderen Studie, die Trefferquoten von 85% für T und 72% für N angab.¹¹³ Auch für Papillen- und Gallengangskarzinome werden in der Literatur in einigen Studien deutlich bessere Werte von über 70% Übereinstimmung für T und über 60% für N angegeben.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Eine mutmaßliche Ursache dieser Unterschiede ist, dass die Qualität und Aussagekraft einer endosonografischen Untersuchung sehr stark Untersucher- und Erfahrungsabhängig ist. In den meisten großen Studien wurden die Untersuchungen durch wenige sehr erfahrene Ärzte durchgeführt, wohingegen die Endosonografien in der vorliegenden Arbeit durch verschiedene Untersucher durchgeführt wurden. Zudem wird die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse dadurch eingeschränkt, dass keine Angaben über die technischen Daten der eingesetzten Geräte vorlagen.

4.4 Chirurgische Therapie

Am häufigsten wurde eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie durchgeführt, die auch im internationalen Vergleich die Technik der Wahl darstellt.^{87,107,117-119} In der vorliegenden Arbeit war die mediane OP-Zeit der klassischen Whipple-Operation länger als die der PPPD. Allerdings erreichte dieser Unterschied lediglich in der Gruppe der Pankreaskarzinome statistische Signifikanz. Die OP-Zeiten in der vorliegenden Arbeit lagen mit im Median 330 Minuten für alle Eingriffe im Bereich international etablierter universitärer Zentren für Pankreaschirurgie.^{68,117,118,120}

Hinsichtlich intraoperativem Blutverlust und Bedarf der Transfusion von EKs und TKs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe der klassischen Whipple war signifikant häufiger die Transfusion von FFPs nötig, allerdings erhielten insgesamt nur 7 Patienten intraoperativ FFPs, so dass die Aussagekraft dieses Ergebnisses begrenzt ist. Die Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen denen großer Zentren.^{117,120,121}

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützt die Aussage, dass eine PPPD in onkologischer Hinsicht ebenso effektiv wie eine klassische Whipple-OP bei signifikant kürzerer OP-Zeit und geringerem intraoperativem Blutverlust ist.³⁶

In der chirurgischen Klinik der Universität Rostock beschränkte sich das Ausmaß der Lymphadenektomie auf die Kompartimente I und II, eine erweiterte Lymphadenektomie bis nach interaortocaval kam nicht zum Einsatz. Dieses Vorgehen entspricht somit den bereits 2007 veröffentlichten und 2013 aktualisierten S3-Leitlinien.^{2,24} Die Lymphknotenausbeute liegt bei den verschiedenen Tumorentitäten im Vergleich zu großen US-amerikanischen Erhebungen im Durchschnitt.^{122,123} Sie liegt jedoch unter der für eine zuverlässige Einstufung des N0/N1-Status empfohlenen Gesamtzahl von 15 untersuchten Lymphknoten.¹²⁴

Die durchgeführte Lymphknotendisektion war in unserem Kollektiv je nach Operateur sehr unterschiedlich, die Lymphknotenzahl nahm nach Umstellung der Dissektionstechnik 2008 jedoch kontinuierlich zu (Ergebnisse nicht gezeigt). Dieser Trend wurde auch in großen Pankreaszentren in den USA beschrieben.¹²⁵ Das Problem einer nicht-standardisierten und uneinheitlichen chirurgischen Technik betrifft retrospektive Untersuchungen wie unserer häufig, ist jedoch überraschenderweise auch im Rahmen von prospektiven Studien zu finden¹²⁶. Hier besteht vor allem in spezialisierten Zentren auch heute noch ein Handlungsbedarf hinsichtlich einer einheitlichen und standardisierten Durchführung und Dokumentation dieser wesentlichen Behandlungsschritte.

4.5 Histologie

Sowohl in der Gruppe der Pankreaskarzinome als auch der Gallengangskarzinome lagen in den meisten Fällen bereits fortgeschrittene Tumorstadien vor und der Anteil lymphknotenpositiver Patienten war mit 71 bzw. 48% hoch. Vergleichbar hohe N1-Raten finden sich für diese beiden Tumorentitäten auch in der Literatur.^{102,119,121,127} Im Vergleich dazu befanden sich beim Papillenkarzinom 70% der Patienten in den frühen Tumorstadien T1 und T2. Allerdings fanden sich in 60% der Fälle positive Lymphknoten.^{49,102}

In der Gruppe der Pankreaskarzinome betrug der Anteil der R0-Resektionen 45%. Bei 51% der Patienten wurde die Resektion als R1 klassifiziert und bei 3 Patienten verblieben makroskopische Tumorreste, so dass die Resektion als R2 bezeichnet werden musste. Bisher lag die angegebene R1-Rate ohne Anwendung eines standardisierten pathologischen Protokolls in der Literatur zwischen 19-35%.^{97,128,129} Die in der vorliegenden Arbeit gefundene R1-Rate von etwa 50% liegt deutlich über diesen Werten, was für eine gute und genaue pathologische Aufarbeitung im Institut für Pathologie an unserer Klinik spricht. Allerdings wurden in einigen in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten, in denen die Resektate gemäß eines noch detaillierteren standardisierten Aufarbeitungsprotokoll untersucht wurden, R1-Raten im Bereich von 71-85% angegeben.⁸⁷⁻⁸⁹ Diese Zahlen belegen eindeutig, dass bisher ein großer Anteil der R1-Resektionen fälschlicherweise als R0 klassifiziert wurde und die Rate an R1-Resektionen nicht, wie früher vermutet, durch eine zu wenig radikale Chirurgie sondern ganz wesentlich durch die Genauigkeit und Standardisierung der pathologischen Aufarbeitung des Resektates beeinflusst wird. Das in der Uniklinik Rostock angewandte Protokoll ist mit geringerem Aufwand verbunden, verglichen mit den komplexeren standardisierten pathologischen Protokollen, die in neueren Arbeiten zum Einsatz kamen.⁸⁷⁻⁸⁹ Dennoch berücksichtigt unser Protokoll den bislang häufig nicht evaluierten zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM), der über axiale Schnitte durch das Resektat senkrecht zum Duodenum erreicht und beurteilt werden kann (Abbildung 2). Ein wesentlicher Unterschied zu dem durch Verbeke publizierten Protokoll⁹⁶ besteht in der geringeren Zahl der axialen CRM-Schnitte sowie der Definition des R1-Status als Nachweis von Karzinomzellen direkt am Resektionsrand, was die geringere R1-Rate von 51% in unserer Studie im Vergleich erklärt.^{102 89 87 88 96} Die Definition einer R1-Resektion als Tumorabstand von > 1 mm zum Präparaterand wird unter Pathologen kontrovers diskutiert. Der Abstand vom 1mm entspricht grundsätzlich nicht der Definition der Pathologischen Fachgesellschaften, sondern orientiert sich an der Tumorbilogie. Diese abweichende R0/R1-Definition mit > 1 mm Sicherheitsabstand wurde bereits bei anderen gastrointestinalen Tumoren wie dem Rektumkarzinom etabliert.^{130,131}

Eine Arbeit von Jamieson et al. aus dem Jahr 2012, die die prognostische Bedeutung des Abstands von Tumorzellen vom Resektionsrand auf das Überleben untersuchte, zeigt, dass das Überdenken der R0/R1-Definition auch für das Pankreaskarzinom ein vielversprechender Ansatz sein könnte. In dieser Arbeit erfolgte eine Unterteilung der Gruppen in 0,5 mm Schritten von 0,5 mm Abstand bis > 2,0 mm Abstand der Tumorzellen

vom Resektionsrand. Hierbei zeigte sich, dass es mit zunehmendem Abstand zu einer Verbesserung der Prognose kam. Die Patienten mit einem Abstand von $\geq 1,5$ mm hatten hierbei eine signifikant längere Überlebenszeit als die mit einem Abstand $\leq 1,5$ mm. Größere Abstände führten hingegen zu keiner signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit.¹⁰³ Auch in einer anderen Studie wurde ein optimales Langzeitüberleben bei einem Abstand von $> 1,5$ mm beobachtet.¹³² Delpero et al. legten 2014 die erste prospektive Multicenterstudie vor, in der der Resektionsstatus nach Pankreatikoduodenektomie aufgrund von dukталen Adenokarzinomen des Pankreas anhand eines standardisierten pathologischen Protokolls untersucht und die R1-Rate für unterschiedliche Abstände vom Resektionsrand (0-2 mm) bestimmt wurde.¹⁰⁴ Die große Differenz von 23% R1-Resektionen unter Anwendung der 0 mm Grenze im Vergleich zu 61% bei < 1 mm Abstand vom Resektionsrand lässt kaum Zweifel daran, dass die Unterschiede der R1-Raten in bisherigen Arbeiten zum großen Teil auf qualitative Schwankungen in der pathologischen Aufarbeitung zurückzuführen sind.¹³³

Auch die Lokalisation der R1-Situation scheint eine größere Rolle zu spielen als bisher angenommen. Lange ging man davon aus, dass das Vorliegen eines R1-Status, unabhängig von dessen Lokalisation, ein negativer prognostischer Faktor ist. Jamieson et al.⁹⁶ konnten jedoch zeigen, dass die Prognose von Patienten mit positiven Transsektionsrändern, z.B. am Pankreasabsetzungsrand, signifikant schlechter war als die von Patienten mit positiven Mobilisationsrändern, z.B. an der Rückfläche des Pankreaskopfes. Sie erklären dies mit der Tatsache, dass es an Transsektionsrändern zur Durchtrennung lymphbahn- und blutgefäßreichen Gewebes kommt, so dass sich dort verbleibende Karzinomzellen leicht ausbreiten können. Mobilisationsränder verlaufen jedoch entlang anatomischer Grenzen und im benachbarten Gewebe findet kein oder kaum lymphatischer und venöser Abstrom aus dem Pankreasgewebe statt.

In der vorliegenden Arbeit war die retroperitoneale Dissektionsfläche mit 85% aller R1-Resektionen die häufigste Lokalisation in der Subgruppe der Pankreaskarzinome. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten anderer Arbeiten überein, die ebenfalls das Retroperitoneum als häufigsten Ort einer R1-Resektion sehen.⁸⁷⁻⁸⁹ Trotz der routinemäßig durchgeführten intraoperativen Schnellschnitt-Untersuchung des Absetzungsrandes zum Pankreaskorpus waren 14 (29%) Patienten transsektional R1. Dieser Wert liegt deutlich höher als in den vergleichbaren Arbeiten von Verbeke et al. und Esposito et al., die Raten von 9% bzw. 4% angeben. Bei Gaedcke et al. war der Pankreasabsetzungsrand in 24%

betroffen und damit etwa so oft wie in der vorliegenden Arbeit. Bei vier dieser 14 Patienten zeigten sich in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung tumorfreie Resektionsränder. Die histopathologische Untersuchung der formalinfixierten Präparate ergab den Befund einer transsektionalen R1-Situation am Pankreasabsetzungsrand. In diesen vier Fällen wurde auf einen Revisionseingriff mit Nachresektion verzichtet. In den übrigen 10 Fällen erfolgte trotz eines positiven Schnellschnitts keine Ausweitung der Operation. Nach Einschätzung der jeweiligen Operateure wäre diese aufgrund des Alters bzw. der Vorerkrankungen und/oder des bereits fortgeschrittenen Tumorstadiums mit einem unverhältnismäßigen Anstieg von Kurz- und Langzeitmorbidity einhergegangen.

Eine Invasion von Lymphbahnen und Blutgefäßen lag bei allen drei Tumorentitäten in etwa gleich häufig vor. Nerven und Nervenscheiden waren jedoch bei den Pankreaskarzinomen signifikant häufiger infiltriert. Dies geht konform mit dem in der Literatur beschriebenen aggressiven und prognostisch sehr ungünstigen infiltrativen perineuralen Wachstumsmuster von Pankreaskarzinomen im Vergleich zu den meisten Papillenkarzinomen mit ihrem eher intestinalen Wachstumsmuster und einer geringeren Neigung zur Umgebungsinfiltration.^{134,135} Verglichen mit den Papillenkarzinomen lag auch bei den Gallengangskarzinomen signifikant häufiger ein N1-Stadium vor.

In der Gruppe der R1-resezierten Patienten lag signifikant häufiger ein höheres T-Stadium (T3 und T4) vor und darüber hinaus zeigte sich eine Tendenz zum häufigeren Auftreten lokaler Lymphknotenmetastasen. In der R1-Gruppe fand sich zudem signifikant häufiger ein perineurales Tumorwachstum und eine Tendenz zu gering differenzierten Karzinomen. Dies entspricht den Ergebnissen der ESPAC-1 Studie, dass es sich bei R1-Pankreaskarzinomen um eine biologisch aggressivere, geringer differenzierte Subgruppe handelt.⁷¹ Auch in einer weiteren Studie aus dem Jahr 2008 waren positive Resektionsränder signifikant mit prognostisch negativen histopathologischen Faktoren wie lokaler Lymphknoteninfiltration, perineuraler Infiltration, Gefäßinfiltration und Regionen geringen Differenzierungsgrads innerhalb des Tumors assoziiert.¹⁰¹

Mit 29% und 20% war der Anteil der R1-Resektionen bei den Gallengangs- bzw. Papillenkarzinomen signifikant niedriger als in der Gruppe der Pankreaskarzinome. Diese Verteilung findet sich auch in anderen Studien bei der Untersuchung dieser drei Tumorentitäten.^{89,102} Zudem konnte in diversen Arbeiten, wie auch tendenziell in unserem Kollektiv, gezeigt werden, dass Papillenkarzinome im Schnitt kleiner als

Pankreaskarzinome und auch als Gallengangskarzinome sind.^{101,102,136} Pankreas- und Gallengangskarzinome zeigen in der Regel ein hochgradig infiltratives Wachstum, wohingegen Papillenkarcinome ein eher intestinales und weniger infiltratives Wachstumsmuster aufweisen.^{78,101,137}

Die AWMF-Leitlinien empfehlen unabhängig von Tumorstadium und R-Status für alle Pankreaskarzinome eine adjuvante Chemotherapie.^{2,24} In der groß angelegten Multicenter CONKO-Studie führte ein adjuvantes Chemotherapieregime mit Gemcitabine zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Allerdings konnte weder im Gesamtkollektiv noch in der Subgruppenanalyse eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Auffällig ist, dass sich in dieser Studie kein Unterschied im krankheitsfreien sowie im Gesamtüberleben zwischen den R0- sowie R1-Subgruppen zeigte.⁹⁸ Bei einer erneuten Analyse der Daten aus der CONKO-Studie, welche 2013 veröffentlicht wurde, zeigte sich im Gegensatz zur ersten Arbeit aus dem Jahr 2007 auch ein verbessertes Gesamtüberleben. Einschränkend ist zu sagen, dass die R1-Rate in dieser Studie mit knapp 20% sehr niedrig war. Es ist davon auszugehen, dass sich in der R0-Gruppe ein erheblicher Anteil an R1 Patienten befand, was den fehlenden Unterschied im Survival erklärt. Auch ist in dieser Studie die histopathologische Auswertung nicht beschrieben. Mit einer dezidierten standardisierten Pathologie wären die Ergebnisse möglicherweise anders, vielleicht noch deutlicher, ausgefallen. Zukünftig sollte vor allem in Studien auf eine exaktere und v.a. standardisierte Differenzierung von R0- und R1-Resektionen erforderlich, um die Patienten selektieren zu können, die von neuen adjuvanten Therapieregimen profitieren.

Im Vergleich mit den Gallengangskarzinomen (0, 0-5) fanden sich bei den Pankreaskarzinomen tendenziell mehr karzinombefallene Lymphknoten (2, 0-12), wobei dies jedoch nicht statistisch signifikant war. Dies entspricht den Ergebnissen in der Literatur.^{101,102,138} Dabei wurde in der Pankreaskarzinomgruppe jedoch auch eine signifikant größere Anzahl Lymphknoten entnommen und zur pathologischen Aufarbeitung eingesandt. Es scheint, dass mehr entnommene Lymphknoten auch zu mehr positiven Lymphknoten führen. Interessanterweise konnten Slidell et al. in der Analyse von insgesamt 4005 Patienten aus der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Result) zeigen, dass Patienten mit mindestens 12 entnommenen Lymphknoten ein signifikant besseres Langzeitüberleben hatten als solche mit weniger als 12 entnommenen Lymphknoten.¹²² In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass nicht die Anzahl der

befallenen Lymphknoten allein, sondern das Verhältnis der Anzahl befallene/untersuchte Lymphknoten ein unabhängiger prognostischer Faktor bei resezierten Pankreaskarzinomen ist.^{119,121} Die Anzahl befallener Lymphknoten allein kann die statistischen Ergebnisse verfälschen, da möglicherweise eine unzureichende Lymphknotendissektion oder eine ungenaue pathologische Aufarbeitung übersehen werden.^{139,140} Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Anzahl von 15 dissezierten/untersuchten LK einen optimalen Wert zur Bestimmung eines validen T-Stadiums darstellen¹²⁴

4.6 Begleitende Therapie

Hinsichtlich der postoperativen intensivmedizinischen Behandlungsdauer zeigten sich keine Unterschiede zwischen den drei Tumorentitäten. Auch in Hinsicht auf die weitere begleitende Therapie wie Beatmung, Katecholamine, Kostaufbau, Antibiotika- und Schmerztherapie sowie Applikation von Blutprodukten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Unsere Ergebnisse entsprechen auch diesbezüglich in der Literatur publizierten Daten.^{117,120,121}

Lediglich die Gabe von Sandostatin-Analoga erfolgte signifikant seltener in der Gruppe der Pankreaskarzinompatienten. Eine aktuelle Meta-Analyse konnte zeigen, dass Somatostatin die postoperative Morbidität und die Häufigkeit pankreasspezifischer Komplikationen einschließlich Pankreasfisteln signifikant reduziert.¹⁴¹ Allerdings konnte bisher in keiner Studie eine Verringerung der Letalität durch die Gabe von Somatostatin gezeigt werden.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Das Hauptproblem dieser Studien besteht jedoch in der uneinheitlichen Definition der postoperativen Pankreasfistel, so dass die Empfehlung für oder gegen eine Somatostatin/Octreotid-Therapie weiterhin limitiert ist. In unserer Klinik wurde daher die Entscheidung zur Gabe durch den jeweiligen Operateur anhand des intraoperativen Befundes des Pankreas getroffen.

4.7 Komplikationen und Krankenhausmortalität

Annähernd jeder fünfte Patient entwickelte im postoperativen Verlauf eine Pankreasfistel. Diese Zahl erscheint im Vergleich mit den in der aktuellen Literatur angegebenen Raten von 9-14% eher hoch.^{117,138,146} Allerdings sind diese Werte nur bedingt vergleichbar, da es lange keine einheitliche Definition für postoperative Pankreasfisteln gab. In der vorliegenden Arbeit wurden die Kriterien der „International Study Group on Pancreatic Fistula“ genutzt, die jede Amylaseerhöhung über 300 U/ml im Effluat der Zieldrainage am oder nach dem 3. postoperativen Tag unabhängig von der Effluatmenge als Pankreasfistel definiert.¹⁰⁵ Somit wurden auch Pankreasfisteln erfasst, die nach den weniger strengen Kriterien der anderen Arbeiten unberücksichtigt geblieben wären. Werden in unserer Untersuchung nur die klinisch relevanten Fisteln vom Typ B und C berücksichtigt, so liegt die Fistelrate bei 10 %, was wiederum den Daten spezialisierter Zentren für Pankreaschirurgie^{147,148} entspricht. Auch diese Beobachtung unterstreicht die Notwendigkeit und Relevanz von einheitlichen Definitionen bzw. Standards, um Ergebnisse vergleichen und neue Techniken entsprechend evaluieren zu können.

Laut Definition der “International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPF)” liegt eine Magenentleerungsstörung vor, wenn eine Magensonde über den dritten postoperativen Tag hinaus *in situ* verbleibt oder neu angelegt werden muss.¹⁰⁶ In unserem Haus werden jedoch standardmäßig intraoperativ Triluminalsonden gelegt, über deren jejunalen Schenkel postoperativ die enterale Ernährung begonnen wurde. Diese wurden in der Regel nicht vor dem fünften POD entfernt, so dass die Kriterien einer Magenentleerungsstörung Grad A nach o.g. Definition bei fast jedem Patienten erfüllt wären. Daher wurden in dieser Arbeit lediglich Magenentleerungsstörungen der Schweregrade B und C erfasst. Dies erklärt daher die sehr niedrigen Raten an Magenentleerungsverzögerungen in unserer Serie, die deutlich unter den in der Literatur beschriebenen liegen.^{117,147}

17 (13%) der 128 Patienten mussten aufgrund von Komplikationen mindestens einmal relaparotomiert werden. Dieser Wert liegt höher als in vergleichbaren Arbeiten, die Relaparotomieraten von drei bzw. vier Prozent angeben.^{117,138} Allerdings unterschied sich das Patientenkollektiv dieser beiden Arbeiten dahingehend von dem der vorliegenden Arbeit, dass lediglich 2/3 der Resektionen aufgrund eines Malignoms des Pankreaskopfes erfolgten. Die übrigen Operationen entfielen auf chronische Pankreatitiden, Adenome,

Cystadenome/Cystadenokarzinome und neuroendokrine Tumore. Es ist also anzunehmen, dass ein aufgrund der malignen Grunderkrankung reduzierter Allgemeinzustand und höheres Alter bzw. Komorbidität der Patienten in unserer Arbeit eine Ursache der häufigeren revisionspflichtigen operativen Komplikationen ist. Die häufigsten Indikationen für eine Relaparotomie waren Anastomoseninsuffizienzen, Blutungen und Peritonitiden.

Insgesamt verstarben sieben Patienten während ihres stationären Aufenthalts. Daraus ergibt sich eine Krankenhausmortalitätsrate von 5%, was der international geforderten Letalität von $\leq 5\%$ in spezialisierten, sog. „high volume“ Zentren entspricht. Einige groß angelegte klinische Studien haben mehrere hundert konsekutive Pankreatikoduodenektomien bei malignen und benignen Erkrankungen dokumentiert und dabei Letalitätsraten von deutlich unter 5% erzielt.^{117,138,146} Erwähnenswert ist hierbei wiederum die Definition der „Letalität“, die sich oftmals auf die 30-Tage-Letalität, nicht jedoch auf die gesamte Krankenhausletalität, bezieht. In unserem Kollektiv beläuft sich die 30-Tage-Letalität auf 2,3%. Die geringfügig höhere Letalität in der vorliegenden Arbeit lässt sich dadurch erklären, dass ausschließlich Patienten mit malignen Grunderkrankungen, und dadurch bedingt häufig in bereits präoperativ reduziertem Allgemeinzustand, in die Studie eingeschlossen wurden. Auch in anderen internationalen Pankreaszentren werden nach Pankreasresektionen aufgrund von biliopankreatischen Karzinomen höhere Letalitätsraten von bis zu 8% beschrieben.^{149,150}

4.8 Langzeit Follow-Up

In die Follow-Up-Untersuchung unserer Studie wurden insgesamt 120 Patienten eingeschlossen. Bei 3 Patienten lag eine R2-Situation vor. Diese wurden aus der Langzeitanalyse hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft der R0/R1-Situation ausgeschlossen, so dass 117 Patienten verblieben.

Trotz unseres weniger zeit- und personalintensiven Protokolls und der geringen Patientenzahl konnten wir einen hochsignifikanten Überlebensvorteil der R0- verglichen mit den R1-resezierten Patienten nachweisen. Dies ist im Wesentlichen auf den Einfluss

der pathologischen Aufarbeitung des Resektats, wie bereits oben diskutiert, zurückzuführen.

Die Daten zum prognostischen Einfluss der R1- versus R0-Resektion beziehen sich größtenteils auf Pankreaskarzinome. Unabhängig von dem verwendeten pathologischen Aufarbeitungsprotokoll sind die Ergebnisse in der Literatur dennoch uneinheitlich. In einigen Arbeiten wurde bei R1-Raten zwischen 35%-82% ein signifikanter Überlebensvorteil von R0-Resektionen auf das Überleben gefunden^{89,101,102,151}, in anderen wiederum konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden^{87,149}.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der bisher erst in wenigen Arbeiten untersucht worden ist, ist der Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalisation des Rezidivs.^{73,152,153} In der vorliegenden Arbeit kam es in der R1-Gruppe erwartungsgemäß häufiger zu einem Rezidiv als in der R0-Gruppe. Dabei gab es bei den R1-resezierten Patienten einen Trend zum Auftreten eines Lokalrezidivs. In der R0-Gruppe kam es dagegen häufiger zum Auftreten von Lebermetastasen. Diese Ergebnisse waren, möglicherweise aufgrund der kleinen Subgruppen, nur zum Teil statistisch signifikant. Dennoch ist es bemerkenswert, dass ein Rezidiv sich in der Gruppe der R1-resezierten Patienten häufiger als Peritonealkarzinose manifestierte, und nicht, wie eher zu vermuten wäre, als lokales retroperitoneales Rezidiv am posterioren Resektionsrand. Möglicherweise kommt es intraoperativ bei R1-Resektionen aufgrund des fortgeschrittenen Tumorwachstums zu einer peritonealen Tumorzellverschleppung. Diese Theorie wird durch die Ergebnisse einer Arbeit unterstützt, in der das Effluat von intraoperativ eingebrachten Drainagen zytologisch untersucht wurden. Die R1-resezierten Patienten hatten häufiger eine positive Zytologie und diese wiederum war ein starker Prediktor für ein lokales Tumorrezidiv innerhalb von 3 Jahren nach OP.¹⁵⁴

Insgesamt ist die Vergleichbarkeit aller Studien durch unterschiedliche Definitionen und Nomenklatur sowie verschiedene Follow-Up-Intervalle erschwert. In Übereinstimmung mit den meisten amerikanischen und europäischen Arbeiten wurde in der vorliegenden Arbeit „R1“ als Nachweis von Tumorzellen direkt an einem Präparaterand definiert. Dagegen wird von anderen Autoren die Definition des Royal College of Pathologists bevorzugt, welche die R1-Resektion beim dukталen Pankreaskarzinom als Nachweis von Tumorzellen im Abstand von ≤ 1 mm vom Präparatrand klassifiziert. Bei Jamieson et al. zeigte sich kein Überlebensvorteil bei einer Tumorcarence von 1 mm verglichen mit einem direkten Befall des Präparatrandes⁹⁶, wobei ein ausreichendes Follow-Up bisher in

den wenigsten Studien vorlag. Große Unterschiede gibt es darüber hinaus bei der Definition der retroperitonealen Dissektionsflächen. Bei einigen Autoren umfasst diese Definition das gesamte dorsal des Pankreaskopfes gelegene Fettgewebe¹⁵⁵, bei anderen bezeichnet dieser Begriff lediglich das die proximale A. mesenterica superior umgebende Gewebe¹⁵⁶. In anderen Arbeiten wird der retroperitoneale Resektionsrand synonym auch als posteriorer, mesenterischer und Prozessus-uncinatus-Resektionsrand bezeichnet.¹⁵⁷
¹⁵⁸ In der vorliegenden Arbeit wurden die Begriffe der anterioren, posterioren sowie A.mesenterica- und V.mesenterica-Resektionsfläche verwandt.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf das duktales Pankreaskarzinom gelegt, da es von den drei untersuchten Tumorentitäten die bei weitem Häufigste ist und damit im klinischen Alltag die größte Relevanz hat. Darüber hinaus haben die Ergebnisse für die Gallengangs- und Papillenkarzinome aufgrund der kleinen Gruppen nur begrenzte statistische Aussagekraft.

Sämtliche Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv aus den Patientenakten sowie durch Befragungen der Patienten selbst, ihrer Angehörigen sowie behandelnden Ärzte erhoben, was, wie schon oben erwähnt, ein Nachteil unserer Studie ist, da insbesondere das Follow-up nicht bei jedem Patienten im Detail erhoben werden konnte. Seit 2010 werden die klinischen Daten inklusive dem Follow-up aller Patienten mit den drei Tumorentitäten prospektiv erhoben und weiter evaluiert.

5 Thesenkatalog

1. Die chirurgische Klinik der Universität Rostock erfüllt mit durchschnittlich 35 Pankreasresektionen gesamt, davon 17 onkologischen Resektion, pro Jahr das Kriterium eines high-volume Zentrums für Pankreaschirurgie.
2. Die klinische Symptomatik der Patienten erwies sich für die analysierten Tumorentitäten Pankreaskarzinom (n=97), periampulläres Karzinom (n=10) und distales Gallengangskarzinom (n=21) als typisch. Schmerzen und Verschlussikterus zählten zu den führenden Symptomen.
3. Die durchgeführte präoperative Diagnostik entsprach mit CT Abdomen bei 88% bzw. MRT-Abdomen bei 30%, Endosonographie bei 75% und ERC +/- Stent bei 56% der Patienten den Leitlinienempfehlungen für Pankreasmalignome.
4. Das Resektionsverfahren bestand bei 88% der 128 Patienten in einer Pankreaskopfresektion nach Whipple, die wiederum überwiegend (in 82%) als pyloruserhaltende Variante durchgeführt wurde und somit die Rolle als führende Resektionstechnik in der onkologischen Pankreaschirurgie auch in Rostock bestätigt.
5. Die Rate an klinisch relevanten Pankreasfisteln (Typ B/C) betrug 10% und entspricht der internationalen Literatur. Hierbei lagen die Fistelraten beim distalen Gallengangs- und periampullären Karzinom mit 15% und 20% erwartungsgemäß etwas höher (p=n.s.) als beim Pankreaskarzinom mit 7%.
6. Die postoperative 30-Tages und Gesamt-Krankenhausletalität erreichte im Gesamtkollektiv (n=128) mit 3% und 5% den international geforderten Qualitätsstandard von $\leq 5\%$ für Pankreasresektionen.
7. Zur histopathologischen Aufarbeitung der Resektate wurde ein in Rostock entwickeltes standardisiertes Protokoll verwendet. Hierbei ergab sich ein R1-Staus bei 51% der Pankreaskarzinome, beim distalen Gallengangs- und periampullären Karzinom war dies mit 29% und 20% signifikant ($p<0,04$) geringer und spricht für die höhere biologische Aggressivität des Pankreaskarzinoms.

8. Das Langzeitüberleben in der Gruppe der R1- gegenüber R0-Resektionen war sowohl im Gesamtkollektiv ($p=0,002$) als auch in der Subgruppe der Pankreaskarzinome ($p<0,02$) signifikant geringer und mit einer höheren Rate an locoregionären Rezidiven ($p<0,05$) assoziiert und unterstreicht somit die klinische Relevanz einer standardisierten histopathologischen Aufarbeitung.
9. Eine hohe Rate an R1-Resektionen ist nicht Folge eines zu wenig radikalen chirurgischen Vorgehens sondern einer detaillierten, standardisierten pathologischen Aufarbeitung. Dies ist mit dem in unserer Pathologie implementierten, verhältnismäßig wenig zeit- und personalintensiven, Protokoll auf qualitativ hohem Niveau erreichbar.
10. Eine Standardisierung der pathologischen Aufarbeitung sowie die einheitliche Definition von OP-Techniken, z.B. Ausmaß der Lymphknotendisektion, und postoperativen Komplikationen sind erforderlich, um die Vergleichbarkeit klinischer Studien zu gewährleisten und neue Therapiekonzepte valide zu evaluieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Husmann K, Katalinic, Bertz, Haberland, Kraywinkel MSc, Wolf Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 2010.
2. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, et al. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. Dec 2013;51(12):1395-1440.
3. Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas*. Aug 2003;27(2):143-149.
4. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control*. Apr 2002;13(3):249-254.
5. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. Dec 2002;51(6):849-852.
6. Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. May 1999;94(5):1253-1260.
7. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Mar 2004;2(3):252-261.
8. Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg*. Sep 2003;186(3):279-286.
9. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. Apr 2008;134(4):981-987.
10. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW, Jr. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control*. Aug 1998;9(4):403-410.
11. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol*. Dec 1 2009;100(7):598-605.
12. Fischer HP, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(5):301-309.
13. Galle TS, Juel K, Bulow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol*. Aug 1999;34(8):808-812.
14. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg*. Feb 1993;217(2):101-108.
15. Wittekind C, Tannapfel A. Adenoma of the papilla and ampulla--pre-malignant lesions? *Langenbecks Arch Surg*. Apr 2001;386(3):172-175.
16. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. Oct 1996;224(4):463-473; discussion 473-465.
17. Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, Fukao K, Shoda J, Takahashi H. Treatment strategy for patients with middle and lower third bile duct cancer. *Br J Surg*. Mar 2001;88(3):364-370.
18. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*. Nov 2002;51 Suppl 6:VI1-9.
19. Bahra M, Langrehr JM, Neuhaus P. [Carcinomas of the distal bile duct]. *Chirurg*. Apr 2006;77(4):335-340.
20. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:82-84.

21. Ridder GJ, Klempnauer J. Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection. *Scand J Gastroenterol.* Dec 1995;30(12):1216-1220.
22. Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, Tao Y, Brennan M. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery.* Jul 1997;122(1):53-59.
23. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas.* Mar 2004;28(2):160-165.
24. G. Adler* TS, S.C. Bischoff, H.-J. Brambs, S. Feuerbach, G. Grabenbauer, S. Hahn, V. Heinemann, W. Hohenberger, J.M. Langrehr, M.P. Lutz, O. Micke, H. Neuhaus, P. Neuhaus, H. Oettle, P.M. Schlag, R. Schmid, W. Schmiegell, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, I. Kopp. S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2006 "Evidenz"basierten Konsensuskonferenz2006.
25. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas.* Nov 2000;21(4):329-332.
26. Heinrich S, Clavien PA. Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* May;26(3):280-285.
27. Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* Jul 14 2008;14(26):4131-4136.
28. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet.* Jul 15 2000;356(9225):190-193.
29. Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology.* Oct 2004;233(1):234-240.
30. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* May 2004;99(5):844-850.
31. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* Dec 2005;100(12):2658-2661.
32. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas.* Nov 1994;9(6):731-734.
33. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* Dec 2009;8(6):620-626.
34. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg.* Sep 2009;198(3):333-339.
35. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* May 2004;91(5):586-594.
36. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* Feb 2007;245(2):187-200.
37. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* Mar 2007;94(3):265-273.
38. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Annals of surgery.* Jul 2009;250(1):81-87.
39. Burdelski CM, Reeh M, Bogoevski D, et al. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors. *World journal of surgery.* Dec 2011;35(12):2756-2763.

40. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. Jan 2007;14(1):118-127.
41. Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World journal of surgery*. Jun 2006;30(6):976-982; discussion 983-974.
42. Nikfarjam M, Sehmbe M, Kimchi ET, et al. Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. May 2009;13(5):915-921.
43. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al. An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer*. Jun 1 1996;77(11):2240-2245.
44. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery*. Mar 2006;139(3):288-295.
45. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg*. May 1999;134(5):526-532.
46. Chen G, Wang H, Fan Y, et al. Pancreas-sparing duodenectomy with regional lymphadenectomy for pTis and pT1 ampullary carcinoma. *Surgery*. Apr 2012;151(4):510-517.
47. de Castro SM, van Heek NT, Kuhlmann KF, et al. Surgical management of neoplasms of the ampulla of Vater: local resection or pancreatoduodenectomy and prognostic factors for survival. *Surgery*. Nov 2004;136(5):994-1002.
48. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World journal of surgery*. Jan 2007;31(1):137-143; discussion 144-136.
49. Winter JM, Cameron JL, Olino K, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. Feb 2010;14(2):379-387.
50. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. Oct 2013;14(11):1095-1103.
51. Xu CP, Xue XJ, Liang N, et al. Effect of chemoradiotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology*. Apr 2014;140(4):549-559.
52. Krishnan S, Rana V, Evans DB, et al. Role of adjuvant chemoradiation therapy in adenocarcinomas of the ampulla of vater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 1 2008;70(3):735-743.
53. Zhou J, Hsu CC, Winter JM, et al. Adjuvant chemoradiation versus surgery alone for adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Radiother Oncol*. Aug 2009;92(2):244-248.
54. Bhatia S, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2006;66(2):514-519.
55. Hughes MA, Frassica DA, Yeo CJ, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1 2007;68(1):178-182.
56. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic Factors After Surgical Resection for Intrahepatic, Hilar, and Distal Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. Oct 14.
57. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial

- in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. Oct 15 2002;95(8):1685-1695.
58. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jul 11 2012;308(2):147-156.
 59. Goodman MD, Saif MW. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. *JOP : Journal of the pancreas*. 2014;15(2):87-90.
 60. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. Mar 18 2004;350(12):1200-1210.
 61. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Oct 9 2013;310(14):1473-1481.
 62. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas*. May 2006;32(4):390-395.
 63. O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J, Jr., et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Annals of surgical oncology*. Jul 2008;15(7):1820-1827.
 64. Di Giorgio A, Alfieri S, Rotondi F, et al. Pancreatoduodenectomy for tumors of Vater's ampulla: report on 94 consecutive patients. *World journal of surgery*. Apr 2005;29(4):513-518.
 65. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, et al. Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. Nov 2007;14(11):3195-3201.
 66. Pomianowska E, Westgaard A, Mathisen O, Clausen OP, Gladhaug IP. Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected pancreatic, ampullary, and distal bile duct carcinomas. *Annals of surgical oncology*. Jan 2013;20(1):233-241.
 67. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Annals of surgical oncology*. Jan 2012;19(1):169-175.
 68. Fernandez-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, et al. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*. Sep 2012;152(3 Suppl 1):S56-63.
 69. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Annals of surgery*. Aug 2011;254(2):311-319.
 70. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. Mar 27 2004;363(9414):1049-1057.
 71. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. Jun 2009;35(6):600-604.
 72. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. Nov 2006;10(9):1199-1210; discussion 1210-1191.
 73. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer*. Oct 1 1993;72(7):2118-2123.

-
74. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Furukawa H, Imaoka S. Extended pancreatectomy and liver perfusion chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the pancreas. *Digestion*. 1999;60 Suppl 1:135-138.
 75. Bosman FT, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
 76. Takashima M, Ueki T, Nagai E, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with or without adenoma: a clinicopathologic analysis of 198 cases with reference to p53 and Ki-67 immunohistochemical expressions. *Mod Pathol*. Dec 2000;13(12):1300-1307.
 77. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res*. Feb 1994;85(2):161-166.
 78. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2008;8:170.
 79. G. Schumacher RS. 2008.
 80. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg*. Jul 1999;65(7):618-623; discussion 623-614.
 81. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 1997;39(1):39-49.
 82. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg*. May 1996;83(5):625-631.
 83. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg*. Jan 1995;221(1):59-66.
 84. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg*. Jun 1995;221(6):721-731; discussion 731-723.
 85. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg*. Feb 1993;217(2):144-148.
 86. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. Jan 2008;143(1):75-83; discussion 83.
 87. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Annals of surgical oncology*. Jun 2008;15(6):1651-1660.
 88. Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg*. Apr;395(4):451-458.
 89. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. Oct 2006;93(10):1232-1237.
 90. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. Jul 2007;246(1):52-60.
 91. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. Oct 2008;207(4):510-519.
 92. Schmidt CM, Glant J, Winter JM, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. Oct 2007;142(4):572-578; discussion 578-580.
-

-
93. Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer*. Feb 15 1996;77(4):640-645.
 94. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. Jun 2005;54 Suppl 5:v1-16.
 95. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. Nov 1 1997;80(9):1803-1804.
 96. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. Jun;251(6):1003-1010.
 97. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg*. Dec 2001;234(6):758-768.
 98. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. Jan 17 2007;297(3):267-277.
 99. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. Nov-Dec 2000;4(6):567-579.
 100. Fatima J, Schnelldorfer T, Barton J, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg*. Feb;145(2):167-172.
 101. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC Cancer*. 2008;8:5.
 102. Menon KV, Gomez D, Smith AM, Anthoney A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. Feb 2009;11(1):18-24.
 103. Jamieson NB, Chan NI, Foulis AK, Dickson EJ, McKay CJ, Carter CR. The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. Mar 2013;17(3):511-521.
 104. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. Jan 2014;16(1):20-33.
 105. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. Jul 2005;138(1):8-13.
 106. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. Nov 2007;142(5):761-768.
 107. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 20 2008;26(21):3503-3510.
 108. Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, et al. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(1):7-14.
 109. Ngu W, Jones M, Neal CP, Dennison AR, Metcalfe MS, Garcea G. Preoperative biliary drainage for distal biliary obstruction and post-operative infectious complications. *ANZ journal of surgery*. Apr 2013;83(4):280-286.
-

-
110. Morris-Stiff G, Tamijmarane A, Tan YM, et al. Pre-operative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreatoduodenectomy. *International journal of surgery*. 2011;9(2):145-149.
 111. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. Jan 14 2010;362(2):129-137.
 112. Yusoff IF, Mendelson RM, Edmunds SE, et al. Preoperative assessment of pancreatic malignancy using endoscopic ultrasound. *Abdom Imaging*. Jul-Aug 2003;28(4):556-562.
 113. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc*. Dec 1999;50(6):786-791.
 114. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Matsui N, Nawata H. Pre-operative staging of ampullary tumours by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol*. May 1999;72(857):443-447.
 115. Chen CH, Yang CC, Yeh YH, Chou DA, Nien CK. Reappraisal of endosonography of ampullary tumors: correlation with transabdominal sonography, CT, and MRI. *J Clin Ultrasound*. Jan 2009;37(1):18-25.
 116. Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc*. Jul 1999;50(1):27-33.
 117. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery*. Jul 2006;244(1):10-15.
 118. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg*. Sep-Oct 2006;10(8):1106-1115.
 119. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. May 2007;141(5):610-618.
 120. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. Oct 2005;138(4):618-628; discussion 628-630.
 121. Riediger H, Keck T, Wellner U, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. Jul 2009;13(7):1337-1344.
 122. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Annals of surgical oncology*. Jan 2008;15(1):165-174.
 123. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Annals of surgical oncology*. Sep 2006;13(9):1189-1200.
 124. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Archives of surgery*. Aug 2007;142(8):767-723; discussion 773-764.
 125. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, et al. Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. Feb 2010;14(2):261-267.
 126. Katz MH, Merchant NB, Brower S, et al. Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial. *Ann Surg Oncol*. Feb 2011;18(2):337-344.
 127. Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery*. Sep 2012;152(3 Suppl 1):S43-49.
-

-
128. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama*. Sep 8;304(10):1073-1081.
129. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. Dec 1999;230(6):776-782; discussion 782-774.
130. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *The American journal of surgical pathology*. Mar 2002;26(3):350-357.
131. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. Mar 2002;89(3):327-334.
132. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. Jun 10 2009;27(17):2855-2862.
133. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer: are we entering a new era? *HPB (Oxford)*. Jan 2014;16(1):1-2.
134. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br J Surg*. Aug 2012;99(8):1036-1049.
135. Morris-Stiff G, Alabraba E, Tan YM, et al. Assessment of survival advantage in ampullary carcinoma in relation to tumour biology and morphology. *Eur J Surg Oncol*. Jul 2009;35(7):746-750.
136. Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg*. Jun 1998;227(6):821-831.
137. Verbeke CS, Knapp J, Gladhaug IP. Tumour growth is more dispersed in pancreatic head cancers than in rectal cancer: implications for resection margin assessment. *Histopathology*. Dec 2011;59(6):1111-1121.
138. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. Sep 1997;226(3):248-257; discussion 257-260.
139. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. Nov 2007;11(11):1549-1555.
140. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *The American surgeon*. Mar 2004;70(3):235-240; discussion 240.
141. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *The British journal of surgery*. Sep 2005;92(9):1059-1067.
142. Barnett SP, Hodul PJ, Creech S, Pickleman J, Arahna GV. Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy. *The American surgeon*. Mar 2004;70(3):222-226; discussion 227.
143. Gouillat C, Chipponi J, Baulieux J, Partensky C, Saric J, Gayet B. Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy. *The British journal of surgery*. Nov 2001;88(11):1456-1462.
144. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Annals of surgery*. Sep 2000;232(3):419-429.
145. Hesse UJ, DeDecker C, Houtmeyers P, et al. Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications
-

- after pancreatic surgery and pancreatico-jejunostomy. *World journal of surgery*. Oct 2005;29(10):1325-1328.
146. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg*. Jul 2004;139(7):718-725; discussion 725-717.
147. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. Sep 2002;236(3):355-366; discussion 366-358.
148. Balcom JHt, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg*. Apr 2001;136(4):391-398.
149. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatico-duodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. Jun 2010;251(6):1003-1010.
150. Makowiec F, Post S, Saeger HD, et al. Current practice patterns in pancreatic surgery: results of a multi-institutional analysis of seven large surgical departments in Germany with 1454 pancreatic head resections, 1999 to 2004 (German Advanced Surgical Treatment study group). *J Gastrointest Surg*. Nov 2005;9(8):1080-1086; discussion 1086-1087.
151. Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. Sep 2009;55(3):277-283.
152. Westerdahl J, Andren-Sandberg A, Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer--local or hepatic? *Hepato-gastroenterology*. Aug 1993;40(4):384-387.
153. Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Miyazaki I. Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence. *Surgery*. Jun 1997;121(6):611-617.
154. Ishikawa O, Wada H, Ohigashi H, et al. Postoperative cytology for drained fluid from the pancreatic bed after "curative" resection of pancreatic cancers: does it predict both the patient's prognosis and the site of cancer recurrence? *Ann Surg*. Jul 2003;238(1):103-110.
155. Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg*. 1999;16(4):291-296.
156. Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, et al. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. *Pancreas*. May 1996;12(4):373-380.
157. Albores-Saavedra J, Heffess C, Hruban RH, Klimstra D, Longnecker D. Recommendations for the reporting of pancreatic specimens containing malignant tumors. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol*. Mar 1999;111(3):304-307.
158. Demetter P, Cuvelier CA. Guidelines for adequate histopathological reporting of pancreatic ductal adenocarcinoma resection specimens. *Acta Gastroenterol Belg*. Jan-Mar 2004;67(1):46-49.

Abbildungen 1 und 2 angelehnt an

Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. Oct 2006;93(10):1232-1237.

Publikationen

Rau BM, Moritz K, Schuschan S, Alsfasser G, Prall F, Klar E: R1 Resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. Surgery 2012; 152: 103-111

Vorträge

Pankreaschirurgie am Universitätsklinikum Rostock: Ergebnisse von 265 Pankreasresektionen bei Malignomen und chronischer Pankreatitis. F Schwandner, S Schuschan, K Moritz, G Alsfasser, BM Rau, E Klar 31. Jahrestagung des Deutschen Pankreasclub München, 18.-20.11.2010

Pancreatic surgery at the University Hospital of Rostock: Results of 265 consecutive resections. F Schwandner, S Schuschan, K Moritz, G Alsfasser, E Klar, BM Rau
45. Annual Meeting of the American Pancreas Club Chicago, IL, USA, 06.-07.05.2011

Inzidenz und Einfluss der R1-Resektion auf das Langzeitüberleben nach onkologischer Resektion beim Pankreaskarzinom. K Moritz, S Schuschan, F Schwandner, G Alsfasser, F Prall, E Klar, BM Rau Viszeralmedizin 2011: 66. Jahrestagung der DGVS & 5. Herbsttagung der DGAV Leipzig, 14.-17.09.2011

Abstracts

Schwandner F, Schuschan S, Moritz K, Alsfasser G, Rau BM, Klar E: Pancreatic surgery at the University Hospital of Rostock: Results of 265 consecutive resections. Pancreatology 2011; 11: 219

Moritz K, Schuschan S, Schwandner F, Alsfasser G, Prall F, Klar E, Rau BM: Incidence and influence of R1-status on long-term outcome after oncologic pancreatic resections. Pancreatology 2011; 11: 164

Schwandner F, Schuschan S, Moritz K, Alsfasser G, Rau BM, Klar E: Pankreas-chirurgie am Universitätsklinikum Rostock: Ergebnisse von 265 Pankreasresektionen bei Malignomen und chronischer Pankreatitis. Z Gastroenterol 2011; 49: 1038

Moritz K, Schuschan S, Schwandner F, Alsfasser G, Prall F, Rau BM, Klar E: Inzidenz und Einfluss der R1-Resektion auf das Langzeitüberleben nach onkologischer Resektion beim Pankreaskarzinom. Z Gastroenterol 2011; 49: 1033

8 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit mit dem Titel um eine von mir selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasste Arbeit handelt.

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich sämtliche in der oben genannten Arbeit verwendeten fremden Quellen, auch aus dem Internet (einschließlich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich ausnahmslos sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen bzw. unverändert übernommenen Tabellen, Grafiken u. Ä. (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen bzw. von mir abgewandelten Tabellen, Grafiken u. Ä. anderer Autorinnen und Autoren (Paraphrasen) die Quelle angegeben habe.

Sarah Schuschan

Lübeck, den 10.07.2014